

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Duesberg

Die Veränderung der renalen
Elektrolyt-Ausscheidung
unter besonderer Berücksichtigung
des Magnesiums und des Calciums
im akuten Diureseversuch
an jugendlichen Freiwilligen
durch drei moderne Diuretika:
Furosemid, Etacrynsäure und Triamteren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Hanns Jörg Seyberth
aus Wiesbaden

Mainz 1966

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. Duesberg

Die Veränderung der renalen Elektrolyt-Ausscheidung
unter besonderer Berücksichtigung des Magnesiums
und des Calciums im akuten Diureseversuch an jugend-
lichen Freiwilligen durch drei moderne Diuretika:

Furosemid, Etacrynsäure und Triamteren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Mannsjörg Seyberth
aus Wiesbaden
Mainz 1966

Dekan: Professor Dr. Borneff

Referent: Privatdozent Dr. Münze

Korreferent: Professor Dr. Duesberg



INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung:	Seite
1. Wirkungen und Nebenwirkungen von Saluretika	1
2. Der Wirkungsmechanismus von Furosemid	1
3. Der Wirkungsmechanismus von Etacrynsäure	3
4. Der Wirkungsmechanismus von Triamteren	5
5. Fragestellung der Arbeit	7
II. Methodik:	
1. Versuchsanordnung	9
2. Experimentelle Methodik	10
3. Statistische Methodik	11
III. Ergebnisse:	
1. Vorversuche mit verschiedenen Dosen von Etacrynsäure	14
2. Die Diuresemuster nach Gabe der Diuretika	14
3. Die Magnesiurese und die Calciurese unter Furosemid, Etacrynsäure und Triamteren	23
4. Die prozentuale Änderung der Elektrolyt- Ausscheidung	29
5. Der Magnesiumspiegel im Serum	37
IV. Diskussion:	
1. Die gesteigerte Magnesiurese unter Furosemid und Etacrynsäure	40
a) Das Glomerulumfiltrat	40
b) Hemmung der Reabsorption im Nierentubulus	41

	Seite
c) Einfluß der profusen Natriurese	41
d) Der "Auswasch-Effekt"	42
2. Die verminderte Magnesiurese unter Triamteren	42
a) Die Reabsorption im Nierentubulus	42
b) Das Glomerulumfiltrat	43
c) Die aktive tubuläre Magnesium-Sekretion	43
d) Die Beziehung der Magnesiurese zur Calcium- und Kalium-Ausscheidung	46
V. Zusammenfassung	48
VI. Anhang	49
VII. Literaturverzeichnis	55
VIII. Lebenslauf	63

I. EINLEITUNG

1. Wirkungen und Nebenwirkungen von Saluretika

Die Entwicklung neuer Diuretika führte in den letzten Jahren zu immer wirksameren Substanzen. Dabei ist das Ziel, möglichst die im Körper extracellulär befindlichen Ionen, hauptsächlich Natrium und Chlor, vermehrt durch die Niere auszuscheiden, um dadurch mit diesen Ionen dem Organismus Wasser zu entziehen.

Aber wie bei allen gut wirksamen Pharmaka treten bei den Diuretika neben den erwünschten Wirkungen auch unerwünschte Begleiterscheinungen auf. So ist es schon seit längerer Zeit bekannt, daß die Thiazide neben dem Natrium auch das hauptsächlich intracelluläre Kalium verstärkt ausscheiden und dadurch den gesamten Mineralhaushalt in Mitleidenschaft ziehen.

Die drei gewählten Diuretika unterscheiden sich wesentlich in ihrem chemischen Aufbau sowie in ihrem biochemischen Wirkungsmechanismus, obwohl sie, bezogen auf die Natriurese und Wasserausscheidung, ähnliche Wirkungen haben.

2. Wirkungsmechanismus von Furosemid

Furosemid ist ein Sulfamoylanthranilsäurederivat, welches eine Weiterentwicklung der Thiazide darstellt. Wie diese greift es sowohl im proximalen Teil als auch im distalen

Teil des Nephrons hemmend in die Natrium-Rückresorption ein (BUCHBORN und ANASTASAKIS 1964; SUZUKI, KLÜTSCH und HEIDLAND 1964; SCHIRMBEISTER und WILLMANN 1964; DEETJEN 1965). Neu ist die Wirkung von Furosemid auf die Natrium-Rückresorption im Überschuß zu osmotisch freiem Wasser an dem aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife, die es der Niere kaum möglich macht, einen stark verdünnten oder konzentrierten Urin zu produzieren (BUCHBORN und ANASTASAKIS 1964; HOOK und WILLIAMSON 1964; DEETJEN 1965; SUKI, RECTOR und SELDIN 1965). EARLY, KAHN und ORLOFF (1961) konnten diesen Wirkungsmechanismus für Chlorothiazid nicht nachweisen. Die Tatsache, daß eine osmotische Diurese durch Furosemid einen hypotonen Diuresezuwachs erfährt, nimmt BUCHBORN zum Anlaß, dem Furosemid eine ADH-antagonistische Wirkung zuzuschreiben. Diese Hypothese wird durch NAGEL mittels Versuchen an der isolierten Froschhaut gestützt. Danach hat Furosemid keinen Einfluß auf die aktiven Transportmechanismen, sondern auf die Anionenpermeabilität, die durch ADH mittels einer Erweiterung der Porenmembran verbessert wird, durch Furosemid hingegen gegensinnig beeinflusst wird.

DEETJEN folgert daraus weiter, daß primär das Chlorion wegen der verminderten Anionenpermeabilität im Tubulus nicht rückresorbiert werden kann, und daß es aus Gründen der Elektronenneutralität dann auch zur vermehrten Natrium-Rejektion kommt. Wahrscheinlich müssen über diesen Wirkungsmechanismus noch weitere Untersuchungen angestellt werden,

da HOLZGREVE, FRICK, RUMRICH, WIEDERHOLT und ULLRICH nachweisen konnten, daß Furosemid doch einen Einfluß auf den aktiven Natrium-Transport hat.

Eine Karboanhydrase hemmende Wirkung liegt für Furosemid erst in relativ hohen Konzentrationen vor (MUSCHAWECK und HAJDU 1964). Der Anstieg der Kalium-Ausscheidung wird auf das vermehrte Angebot von Natrium im distalen Tubulus zurückgeführt (JAHNECKE, KONIETZKO und KRÜCK 1964). Eine eventuell maskierte Hemmung der Kalium-Sekretion konnte von SUZI, RECTOR und SELDIN (1965) ausgeschlossen werden.

Inwieweit Furosemid neben tubulären Angriffspunkten auch Einfluß auf das Glomerulumfiltrat und Nierendurchblutung hat, wurde mit Hilfe der Clearance-Methodik untersucht. Während HOOK und WILLIAMSON (1965) kein verändertes Glomerulumfiltrat feststellen konnten und SUKI, RECTOR und SELDIN (1965) sogar ein vermindertes Filtrat fanden, wird in fünf deutschen Veröffentlichungen unter der Berücksichtigung des "Auswascheffektes" zumindest eine vorübergehende Vermehrung des Glomerulumfiltrates als auch der Nierendurchblutung für sehr wahrscheinlich gehalten (BUCHBORN und ANASTASAKIS 1964; SCHIRMEISTER und WILLMANN 1964; VOREBURGER 1964; JAHNECKE, KONIETZKO und KRÜCK 1964; HEIDLAND, KLÜTSCH und SUZUKI 1964).

3. Wirkungsmechanismus von Etacrynsäure

Die Etacrynsäure ist ein Aryloxyessigsäurederivat. Das Pharmakon hat die Eigenschaft, mit Sulfhydrylgruppen reversible

Bindungen einzugehen, ähnlich den organischen Quecksilberdiuretika, wobei jedoch eine pH-Abhängigkeit besteht.

Wie unter Furosemid kommt es auch bei der Etacrynsäure zur Hemmung der Natrium- und Chlor-Reabsorption im gesamten Nephron (EARLY, KAHN und ORLOFF 1961; BEYER, BAER, MICHAELSON und RUSSO 1964). Auch den Einfluß auf die Henlesche Schleife hat die Etacrynsäure mit Furosemid gemeinsam (BEYER, BAER, MICHAELSON und RUSSO 1964; GOLDBERG, MC CURDY, FOLTZ und BLUEMLE 1964; MAC GAFFEY, ZOTTE, SNYDER, MOOR und JICK 1964; CANNON, HEINEMANN, STASON und LARAGH 1965).

Eine signifikante Änderung des Glomerulumfiltrates und der Plasmadurchblutung nach Gabe von Etacrynsäure konnte von CANNON, AMES und LARAGH (1963) statistisch nicht gesichert werden.

Im distalen Nephron ergibt sich eine vermehrte Wasserstoff- und Kalium-Ausscheidung (BEYER, BAER, MICHAELSON und RUSSO 1964; MÜLLER und SCHAUB 1964; NASH, FITZ, KIRKENDALL und KIOSCHOS 1965), die ebenfalls wie unter Furosemid auf das vermehrte Natriumangebot zurückzuführen ist (GOLDBERG, MC CURDY, FOLTZ und BLUEMLE 1964). Kaliuretisch wirkt auch die erhöhte Aldosteron-Sekretion, die sich bei anhaltender Diurese entwickelt. Direkt auf die Kalium-Ausscheidung wirkt die Etacrynsäure nicht (CANNON, HEINEMANN, STASON und LARAGH 1965). Ebenso konnte keine Hemmung der Karboanhydrase von BEYER und seinen Mitarbeitern festgestellt werden.

In vitro-Untersuchungen zeigten, daß Etacrynsäure verschiedene katalytische Enzymsysteme mit Sulfhydrylgruppen hemmt, die

auch durch Quecksilberdiuretika beeinflusst werden (KOMORN und CAFRUNY 1963; GUSSIN und CAFRUNY 1964; BEYER, BAER, MICHAELSON und RUSSO 1964). Dementsprechend heben Cystein und Dimercaprol die Wirkung von Etacrynsäure auf (BEYER, BAER, MICHAELSON und RUSSO 1964). DUGGAN und NOLL (1965) konnten aber zeigen, daß die inhibitorische Wirkung der Etacrynsäure, im Gegensatz zu den Quecksilberdiuretika, besonders bei einer sehr spezifischen Membran-ATPase ausgeprägt ist, die in hohen Konzentrationen in Geweben mit sekretorischen oder excitatorischen Funktionen gefunden wurde. Klinisch konnten ebenfalls einige Unterschiede zwischen den beiden Pharmaka festgestellt werden. Während die Quecksilberdiuretika bei metabolischer Acidose am wirksamsten sind, zeigt die Etacrynsäure auch bei höheren pH-Werten keine verminderte diuretische Wirkung (BEYER, BAER, MICHAELSON und RUSSO 1964). Ebenso ist der Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer gegenüber den Quecksilberpräparaten verkürzt (BREST und Mitarbeiter 1965).

4. Wirkungsmechanismus von Triamteren

Aus der Gruppe der Aminopteridine wurde das Triamteren (2, 4, 7-triamino-6-phenylpteridin) entwickelt. Da die Löslichkeit des Wirkstoffes in Wasser und verdünnten wäßrigen Säuren, Basen und Salzlösungen in der Größenordnung von mehr als 1000 Teile Flüssigkeit auf ein Gewichtsteil Triamteren liegt, mußte dieses Diuretikum oral appliziert werden. Der früher angenommene direkte Antagonismus von Triamteren gegenüber den Mineralocorticoiden wird heute von den meisten

Autoren abgelehnt, da die diuretische Wirkung weitgehend unabhängig vom Mineralocorticoidspiegel im Blut ist (HERKEN und SENFT 1961; LIDDLE 1961; BABA, TUDHOPE und WILSON 1962; MORRISON, JOHNSON und SEBESTYEN 1962; WIEBELHAUS, WEINSTOCK, MAAS, BRENNAN, SOSNOWSKI und LARSEN 1964). Auf Grund von stop-flow-Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß der Hauptangriffspunkt im distalen Teil des Nephrons liegt, während ein Einfluß im proximalen Tubulus nicht nachgewiesen werden konnte. Ähnlich dem Spirolacton wird die Natrium-Ausscheidung erhöht (DAAL und GREENE 1963; NIELSEN und LASSEN 1963), während die Kalium-Ausscheidung vermindert wird, was zum Teil auf einem eingeschränkten Austauschmechanismus zwischen Natrium und Kalium im distalen Nephron beruht (HERKEN und SENFT 1961; CATTELL und HAVARD 1962; BABA, TUDHOPE und WILSON 1962; PENATI und SALLA 1963; WIEBELHAUS, WEINSTOCK, MAAS, BRENNAN, SOSNOWSKI und LARSEN 1964). Man spricht deshalb von einem "unspezifischen Aldosteron-Antagonisten" (LIDDLE 1961).

Neben der Hemmung der Kalium-Sekretion, die auch bei unveränderter Natrium-Ausscheidung vorliegen kann (HERKEN und SENFT 1961; NIELSEN und LASSEN 1963), liegt auch eine Hemmung der Wasserstoff-Sekretion mit einer vermehrten Bikarbonat-Ausscheidung vor, deren Ursache nicht auf einer Karboanhydrase hemmenden Wirkung beruht (PENATI und SALLA 1963; NIELSEN und LASSEN 1963). Wahrscheinlich wirkt das Triamteren auf die gleiche Weise auf die Wasserstoff- wie auf die Kalium-Ausscheidung, indem der Membranwiderstand erhöht wird.

WIEBELHAUS, WEINSTOCK, BRENNAN, SOSNOWSKI und KARSEN (1961) stellten fest, daß Dimercaprol die diuretische Wirkung von Triamteren aufhebt. Das gleiche konnte von CROSLLEY, RONQUILLO, STRICKLAND und ALEXANDER sowie von KRÜCK und HILD im gleichen Jahr bestätigt werden. Dies läßt vermuten, daß vielleicht ein ähnlicher Wirkungsmechanismus wie für die Quecksilberdiuretika vorliegen könnte, was aber nicht wahrscheinlich ist.

Interessante Untersuchungen von HERKON, NEUHOFF und SENFT (1965) über die Wirkungsweise des Triamterens brachten Ergebnisse, die zeigen konnten, daß unter der Triamteren-Therapie in den Tubuluszellen ein abnormales NAD und insbesondere NADP gebildet wird, das seine biologische Eigenschaft eingebüßt hat. Dadurch werden hauptsächlich dehydrogenase-abhängige Reaktionen stark eingeschränkt. Ob in dieser Entdeckung das entsprechende biochemische Äquivalent zu den klinischen Erfahrungen liegt, die vermuten ließen, daß aktive Ionen-Transportmechanismen durch Triamteren eingeschränkt werden, kann noch nicht mit Sicherheit gesagt werden. Wahrscheinlich muß angenommen werden, daß der Wirkungsmechanismus komplexer gestaltet ist, und daß Triamteren in mehrere biochemische Prozesse eingreift.

5. Fragestellung

Spezielle Untersuchungen über die Erdalkali-Ausscheidung wurden bei keinem der drei Diuretika angestellt. Nur über die Etacrynsäure berichten MILLER und SCHLAUB (1964), daß

im chronischen Versuch keine Änderung der Calcium-Ausscheidung festgestellt worden ist.

Diese Arbeit soll sich hauptsächlich damit beschäftigen, wie sich diese drei oben genannten Diuretika auf die renale Magnesium- und Calcium-Ausscheidung im akuten Versuch auswirken. Das Magnesium ist ebenso wie das Kalium hauptsächlich intracellulär im Organismus zu finden.

II. M E T H O D I K

1. Versuchsanordnung

Jedes der drei Diuretika wurde an einer Versuchsgruppe von fünf männlichen Studenten im Alter von 20 bis 25 Jahren, durchgeführt. Dabei galten die gleichen Versuchsbedingungen für Furosemid und Etacrynsäure, während für Triamteren aus theoretischen und praktischen Gründen nicht die gleichen, aber doch ähnliche Bedingungen gewählt wurden.

Für Furosemid und Etacrynsäure erstreckte sich die Versuchsdauer über 6 Stunden. Die Probanden waren nüchtern und nahmen auch während des Diureseversuches keine Nahrung zu sich, hingegen tranken sie zu Beginn des Versuches 100 ml, dann aber nur 50 ml Leitungswasser stündlich. Es wurden jeweils sechs einstündige Harnsammelperioden durchgeführt, und zwar zwei vor und vier nach Verabreichung des intravenös gegebenen Diuretikums. Die verwendeten Dosen waren für Furosemid 10 mg, für Etacrynsäure 12,5 mg.

Für Triamteren erstreckte sich der Versuch über zwölf Stunden, von 5⁰⁰ Uhr bis 17⁰⁰ Uhr. Auch hier waren die Versuchspersonen zu Beginn des Versuches nüchtern, aber da es den Probanden kaum zumutbar war, während der gesamten Versuchszeit nüchtern zu bleiben, wurde eine sehr niederkalorische und elektrolytarme Diät gereicht. Diese Diät

enthielt in Form von leicht gezuckertem Haferschleim und trockenen Brötchen insgesamt 419,5 kcal und 61,6 mg Calcium. Auch wurde in dieser Versuchsanordnung 100 ml Leitungswasser zu Beginn und 50 ml in bestimmten Abständen während des Versuches getrunken. Insgesamt nahmen die Probanden einschließlich des Wassergehaltes des Haferschleimes 1100 cm³ Wasser in zwölf Stunden zu sich. Nach den ersten beiden Harnsammelperioden, die wieder als Kontrolle galten, wurden 300 mg Triamteren oral gegeben. Die zwei nächsten Harnsammelperioden nach der Verabreichung des Diuretikums betrugen jeweils eine Stunde, während in der restlichen Versuchszeit die Dauer der Perioden zweistündig war. Bei der Versuchsreihe mit Furosemid wurden bei vier Versuchspersonen, mit Triamteren bei zwei und mit Etacrynsäure bei allen fünf Probanden kurz vor der Gabe des Diuretikums und nach Abschluß des Versuches das Magnesium im Serum bestimmt.

2. Experimentelle Methodik

Die Magnesiumbestimmung erfolgte nach der Ammoniumphosphat-Methode von SIMONSEN, WESTOVER und WERTMAN (1947) mit der Modifikation von HEATON (1960). Im deutschen Schrifttum gibt HÄNZE (1962) eine ausführliche Beschreibung des Verfahrens mit einer Untersuchung über die Exaktheit und Reproduzierbarkeit der Methode. Im einzelnen gestaltet sich das Prinzip des Verfahrens wie folgt: Die Bestimmung beruht auf einer Ammoniumphosphat-Fällung. Es ist eine indirekte Methode, da nicht das Magnesium, sondern das Phosphat bestimmt wird

und indirekt aus dieser Messung auf das Magnesium geschlossen wird.

Damit man nicht nach der Bildung des Ammoniumphosphats einen zu hohen Wert für das Magnesium erhält, muß das Calcium vollständig aus der Probe ausgefällt werden. Die Trennung ist nicht einfach, da die chemischen Eigenschaften der beiden Erdalkali sehr ähnlich sind. Aus diesem Grund wartet man die Bildung des Calcium-Ammonium-Oxalats drei Stunden ab. Nach dem Zentrifugieren und Dekantieren des Überstandes wird der Niederschlag nochmals mit Ammoniumhydroxyd ausgewaschen und die Waschflüssigkeit dem Dekantat zugeführt. Dadurch geht nicht das anfänglich mit dem Calcium gefällte Magnesium der Bestimmung verloren.

In den calcium-freien Ansatz gibt man Kaliumphosphat und Ammoniumhydroxyd und läßt ihn mindestens eine Nacht lang stehen, um eine möglichst vollständige Bildung des Magnesium-Ammonium-Phosphat-Komplexes zu erhalten. Mit Ammoniumvanadat- und Ammoniummolybdat-Reagenzien ergibt das Phosphat des Komplexes eine kräftig gelbe Färbung, die colorimetrisch mit dem Photometer Eppendorf bestimmt wird.

Calcium, Natrium und Kalium wurden mit dem Flammenphotometer Eppendorf bestimmt. Zur Messung des pH-Wertes wurde der Lyphan-Indikator angewandt.

3. Statistische Methodik

Mit dem t-Test bei paarweiser Anordnung wird geprüft, ob zwei verbundene Stichproben x_i und y_i , die zum Beispiel

Meßwerte ein und derselben Versuchsperson vor und nach der Gabe eines Medikamentes darstellen können, aus der gleichen Grundgesamtheit stammen. Falls dies der Fall wäre, sind eventuell bestehende Unterschiede zwischen den Werten beider Stichproben nur rein zufällig. Wenn die Unterschiede bei einer genügend großen Fallzahl groß sind, kann die obige Hypothese (Null-Hypothese) verworfen werden. Die Alternativ-Hypothese lautet: Die Stichproben stammen aus zwei verschiedenen Grundgesamtheiten.

Der t-Test bei paarweisem Vergleich eliminiert die Streuung zwischen den Personen für den Vergleich. Jede Person dient als ihr eigener Vergleich, d.h. die Prüfung gewinnt an Genauigkeit gegenüber dem normalen t-Test bei unverbundenen Stichproben.

Nachdem die einzelnen Differenzen zwischen den Wertepaaren gebildet worden sind, werden die mittleren Differenzen $\bar{d}$ und die Standardabweichung berechnet. Die Grundgesamtheit wird als normal verteilt angenommen, mit einem Mittelwert $\mu = 0$ und einer unbekannten Varianz σ .

Angenommen, es besteht kein nennenswerter Unterschied zwischen den Wertepaaren, dann werden + und - Differenzen etwa gleich häufig auftreten, und der Mittelwert $\bar{d}$ wird nicht sehr von Null abweichen. Ist die Null-Hypothese richtig, so sind die Differenzen $d_1, d_2, d_3 \dots d_n$ demnach eine Stichprobe aus einer Normalverteilung mit einem Mittelwert $\mu = 0$ und mit der Standardabweichung $s_{\bar{d}} = s_d/\sqrt{n}$. Um die Null-Hypothese zu prüfen, bilde ich die Prüfgröße t, die einer t-Verteilung

mit $n-1$ Freiheitsgraden folgt, da die Varianz geschätzt werden muß und unabhängig vom Mittelwert variiert. t errechnet sich aus dem Quotienten $\frac{\bar{d} - \mu}{s_{\bar{d}}}$, da aber $\mu = 0$ ist, folgt

$$t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}},$$

$$\text{wobei: } \bar{d} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n d_i$$

und

$$s_{\bar{d}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}{n(n-1)}} \text{ ist.}$$

Der gewonnene t -Wert ist dann in einer Tabelle der t - oder Student-Verteilung in Abhängigkeit von $n-1$ Freiheitsgraden bei doppelseitiger Fragestellung abzulesen. Ist der t -Wert gleich oder größer als bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % ($P \leq 1 \%$), dann ist der Unterschied statistisch signifikant; ist er zwischen 1 % und 5 %, dann ist er statistisch auffällig ($1 \% < P \leq 5 \%$).

In einem Fall wurde der Rangtest nach WILCOXON für unverbundene Stichproben durchgeführt. Dabei wurde die Tabelle in Documenta Geigy auf Seite 127 (1962) mit der gleichen Irrtumswahrscheinlichkeit wie beim t -Test benutzt.

In einem anderen Fall wurde die doppelte Varianzanalyse durchgeführt. Die obere Signifikanz-Schranke wurde unter Zugrundelegung einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % der F -Verteilung aus Seite 41 in Documenta Geigy (1962) entnommen.

III. E R G E B N I S S E

1. Vorversuche mit verschiedenen Dosen von Etacrynsäure

In einem Vorversuch mit Etacrynsäure, die ebenso wie Furosemid intravenös gegeben wurde, stellte sich heraus, daß die von KAYSER (1964) für die perorale Applikation empfohlene Mindestdosis von 50 mg viel zu hoch für die intravenöse Zufuhr ist, um auch nur annähernd der durch 10 mg Furosemid bewirkten Zunahme der Natriurese zu entsprechen. Als einer zweiten Versuchsperson nur 25 mg Etacrynsäure injiziert wurde, stieg die Natrium-Ausscheidung in der ersten Versuchsperiode noch stärker an; es zeigte sich aber, daß die diuretische Wirkung nur für eine kürzere Zeit als bei einer Dosis von 50 mg anhielt (s. Abb. I). Daß die maximalen Werte für die Natrium-Ausscheidung bei einer Dosis von 25 mg größer als bei 50 mg waren, ist wohl durch die individuell verschiedene Ansprechbarkeit des Organismus gegenüber dem Diuretikum zu erklären. Erst bei einer Dosis von 12,5 mg liegt die erzielte Natriurese ungefähr in dem Bereich, der der Wirkung von 10 mg Furosemid entspricht.

2. Die Diuresemuster nach Gabe der Diuretika

Unter den drei gewählten Diuretika zeigen Furosemid und Etacrynsäure eine große Ähnlichkeit hinsichtlich der Eigenart der ausgelösten Diurese, während Triamteren sich in



Abb. I: Gegenüberstellung der Wirkung der verschiedenen Dosen von Etacrynsäure auf die Natriurese

————— 50 mg
----- 25 mg
..... 12,5 mg

Tabelle 1: Durchschnittswerte und Standardabweichungen des Mittelwertes der Messungen bei je fünf Versuchspersonen vor und nach Verabreichung von Mirosemid*

	Kontrollwerte		Versuchswerte							
	2 Std.		1 Std.		1.Std.		2.Std.		3.Std.	
Elektrolyte*	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Mg^{++}	7,7 ± 1,2		5,0 ± 0,8		16,4 ± 3,3		10,7 ± 2,2		5,7 ± 1,7	
Ca^{++}	3,4 ± 1,1		3,6 ± 1,0		21,9 ± 3,3		11,2 ± 3,4		2,3 ± 0,6	
Na^{+}	114,5 ± 32,7		149,8 ± 44,9		977,8 ± 127,5		483,7 ± 134,2		128,7 ± 22,6	
K^{+}	48,6 ± 12,3		80,6 ± 27,0		193,3 ± 61,0		114,5 ± 42,4		61,9 ± 13,4	
Volumen**	0,9 ± 0,3		1,5 ± 0,8		7,1 ± 0,9		4,0 ± 1,2		1,1 ± 0,3	
pH-Werte	5,2 ± 0,1		5,8 ± 0,5		5,5 ± 0,3		5,3 ± 0,4		5,7 ± 0,6	
									$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
									3,5 ± 0,7	
									1,9 ± 0,5	
									95,8 ± 23,1	
									43,5 ± 8,3	
									0,7 ± 0,1	
									5,7 ± 0,5	

*Angaben in $\mu\text{val}/\text{min}$

**Angaben in ml/min

•Die Meßergebnisse der einzelnen Versuchspersonen befinden sich im Anhang.

Tabelle 2: Durchschnittswerte und Standardabweichungen des Mittelwertes der Messungen bei je fünf Versuchspersonen vor und nach Verabreichung von Etacrynsäure

	Kontrollwerte			Versuchswerte							
	2 Std.		1 Std.	1. Std.		2. Std.		3. Std.		4. Std.	
Elektrolyte*	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$
Mg ⁺⁺	8,1 ± 1,1		5,5 ± 0,5		29,4 ± 2,7		10,8 ± 1,2		5,3 ± 0,9		3,1 ± 0,5
Ca ⁺⁺	5,8 ± 0,8		4,6 ± 0,7		31,8 ± 3,3		12,0 ± 2,1		3,8 ± 0,8		2,2 ± 0,4
Na ⁺	90,9 ± 9,7		89,5 ± 13,1		1411,2 ± 137,7		440,2 ± 88,8		113,5 ± 36,9		73,4 ± 23,8
K ⁺	48,4 ± 15,3		62,6 ± 14,9		135,2 ± 4,9		90,7 ± 16,4		47,3 ± 11,5		39,1 ± 10,3
Volumen**	0,6 ± 0,1		0,6 ± 0,1		10,7 ± 1,0		3,2 ± 0,3		1,1 ± 0,2		0,7 ± 0,1
pH-Werte	5,4 ± 0,1		5,7 ± 0,4		5,4 ± 0,1		4,7 ± 0,1		5,0 ± 0,1		5,1 ± 0,2

* Angaben in $\mu\text{val}/\text{min}$

** Angaben in ml/min

• Die Meßergebnisse der einzelnen Versuchspersonen befinden sich im Anhang.

Wirkungseintritt, in der Größe des Harnzeitvolumens und in der Elektrolyt-Ausscheidung erheblich unterscheidet.

Bei Furosemid und Etacrynsäure ist schon in der ersten Versuchsperiode das Maximum der Natriurese erreicht (s. Tab. 1 und 2). Etwa zwei Stunden nach der Gabe der Diuretika liegen wieder ähnliche Verhältnisse vor, wie sie vor Beginn des Diureseversuches bestanden haben. Neben der stark ausgeprägten Natriurese ist auch ein deutlicher Anstieg der Kalium-Ausscheidung zu verzeichnen. Rechnet man den Natrium-Kalium-Quotienten während der Kontrollzeit und der Versuchszeit aus, so stellt man fest, daß die Natriurese ausgeprägter ist als die Kaliurese. Bei Furosemid beträgt der mittlere Quotient, berechnet aus den einzelnen Quotienten der fünf Versuchspersonen $2,6 \pm 0,7^*$ in der zweistündigen Vorperiode und $6,3 \pm 1,3$ in der ersten Versuchsperiode, während bei Etacrynsäure ein Anstieg von $2,2 \pm 0,3$ auf $10,5 \pm 0,9$ zu verzeichnen ist. In letzterem Fall ist der Unterschied signifikant ($P \leq 1\%$). Während bei Furosemid der Anstieg des Quotienten wegen eines "Ausreißers" statistisch nicht gesichert werden konnte.

Die beiden Erdalkali-Ionen, Calcium und Magnesium, zeigen unter der diuretischen Wirkung von Furosemid und Etacrynsäure ein recht einheitliches Verhalten. Auch sie werden, wie Natrium und Kalium, kurz nach Applikation der Diuretika verstärkt ausgeschieden. Dabei übersteigt die Exkretion von Calcium die des Magnesiums regelmäßig (s. Abb. II bis V).

* Standardabweichung des Mittelwertes

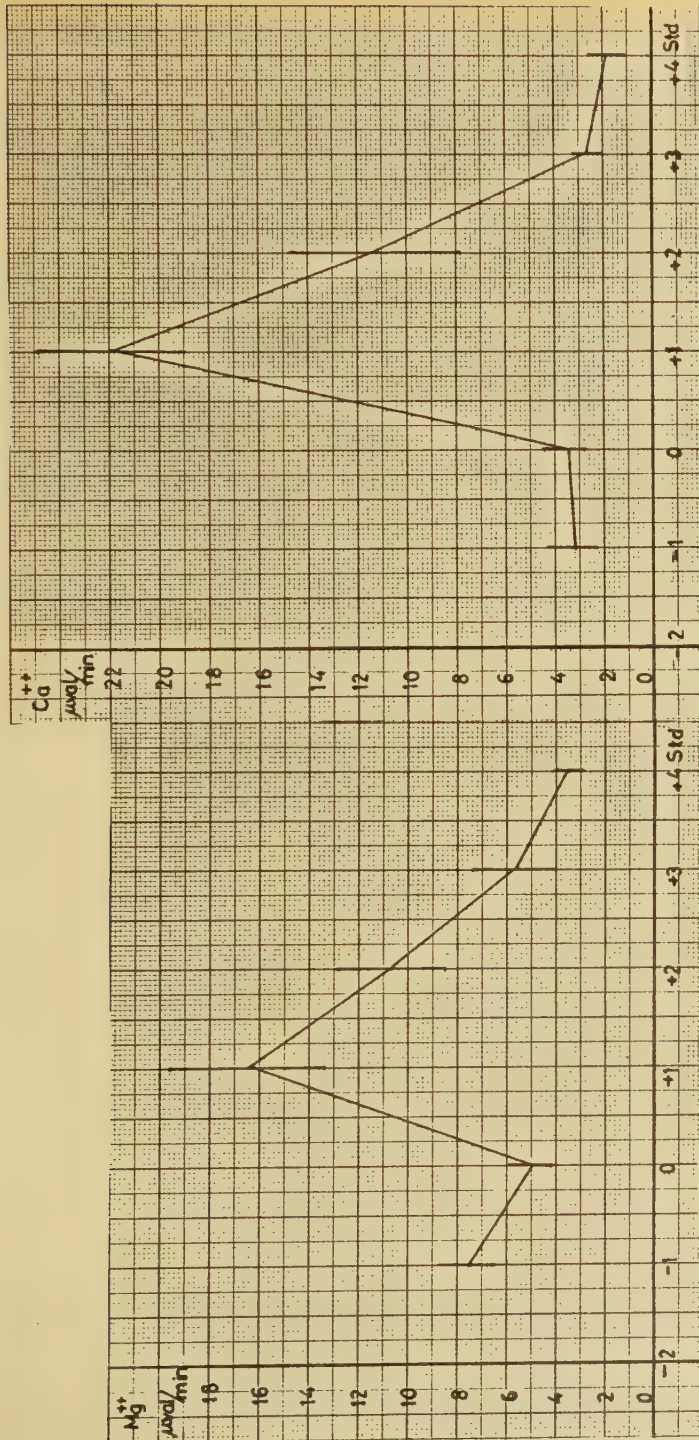


Abb. II Durchschnittswerte der renalen Mg- bzw. Ca-Ausscheidung mit Standardabweichung des Mittelwerte nach Gabe von 10 mg Furosemid

Abb. III

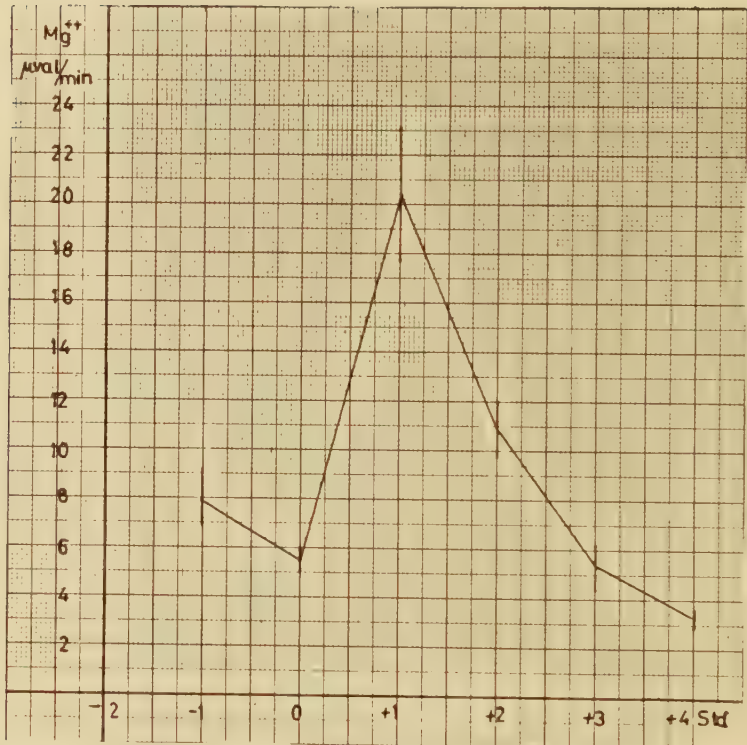


Abb. IV: Durchschnittswerte der renalen Mg -Ausscheidung mit Standardabweichung des Mittelwertes nach Gabe von 12,5 mg Etacrynsäure

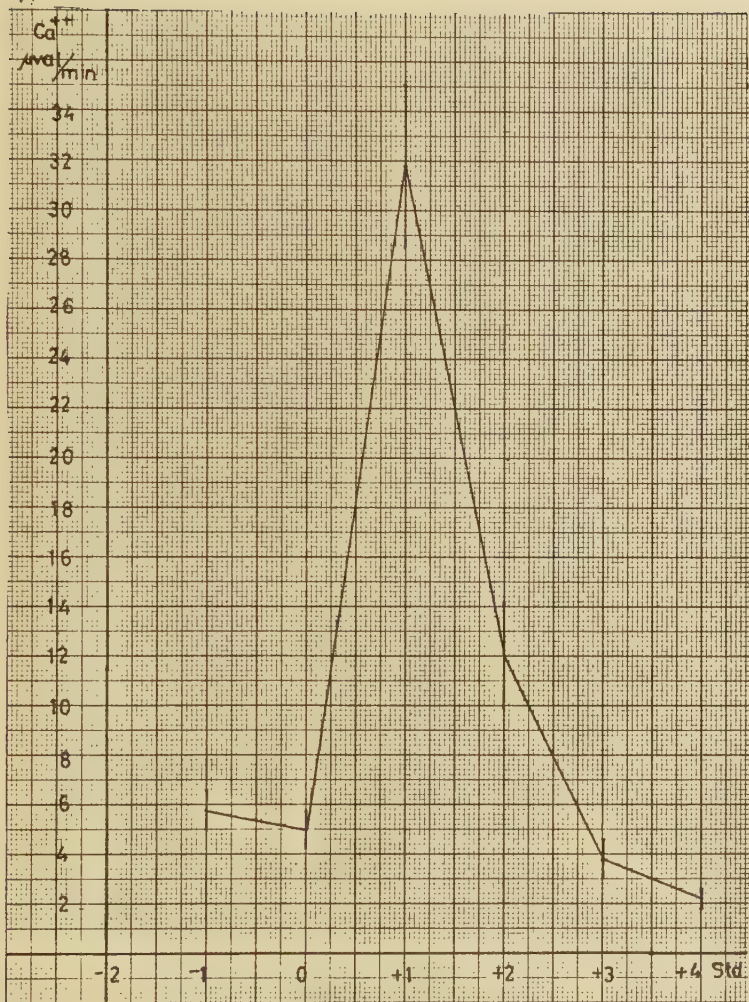


Abb. V: Durchschnittswerte der renalen Ca-Aus-
scheidung mit Standardabweichung des
Mittelwertes nach Gabe von 12,5 mg
Etacrynsäure

In den Abbildungen VI bis VIII ist jeweils für jedes Diuretikum ein typisches Beispiel aus den Versuchen der fünf Versuchspersonen ausgewählt worden, um den Unterschied im Diuresemuster von Furosemid und Etacrynsäure einerseits und Triamteren andererseits darzustellen.

Die Diurese unter Triamteren unterscheidet sich recht erheblich von der der beiden anderen Diuretika (s. Tab. 3). Sowohl der Wirkungseintritt als auch die Wirkungsdauer sind verlängert. Die maximale Natrium-Ausscheidung pro Zeiteinheit erreicht nicht die Werte, wie sie unter den Diuretika Furosemid und Etacrynsäure vorliegen. Trotzdem konnte statistisch mit dem t-Test gesichert werden, daß der mittlere Natrium-Kalium-Quotient von $2,6 \pm 0,4$ in der Kontrollperiode auf einen Maximalwert von $13,2 \pm 2,6$ in der Versuchsperiode ansteigt. Die Begründung für diesen Anstieg liegt einerseits in der Zunahme der Natrium-Ausscheidung und andererseits im Rückgang der Kalium-Ausscheidung nach der Gabe von Triamteren.

Aus den Meßwerten für das Magnesium ist deutlich zu sehen, daß seine Ausscheidung während der gesamten Versuchszeit nach Gabe von Triamteren kontinuierlich abfällt und in der letzten Versuchsstunde den niedrigsten Wert erreicht. Die Calcium-Ausscheidung steigt hingegen in den ersten Stunden des Versuches leicht an, um gegen Ende unter die Kontrollwerte zu fallen (s. Abb. IX und X).

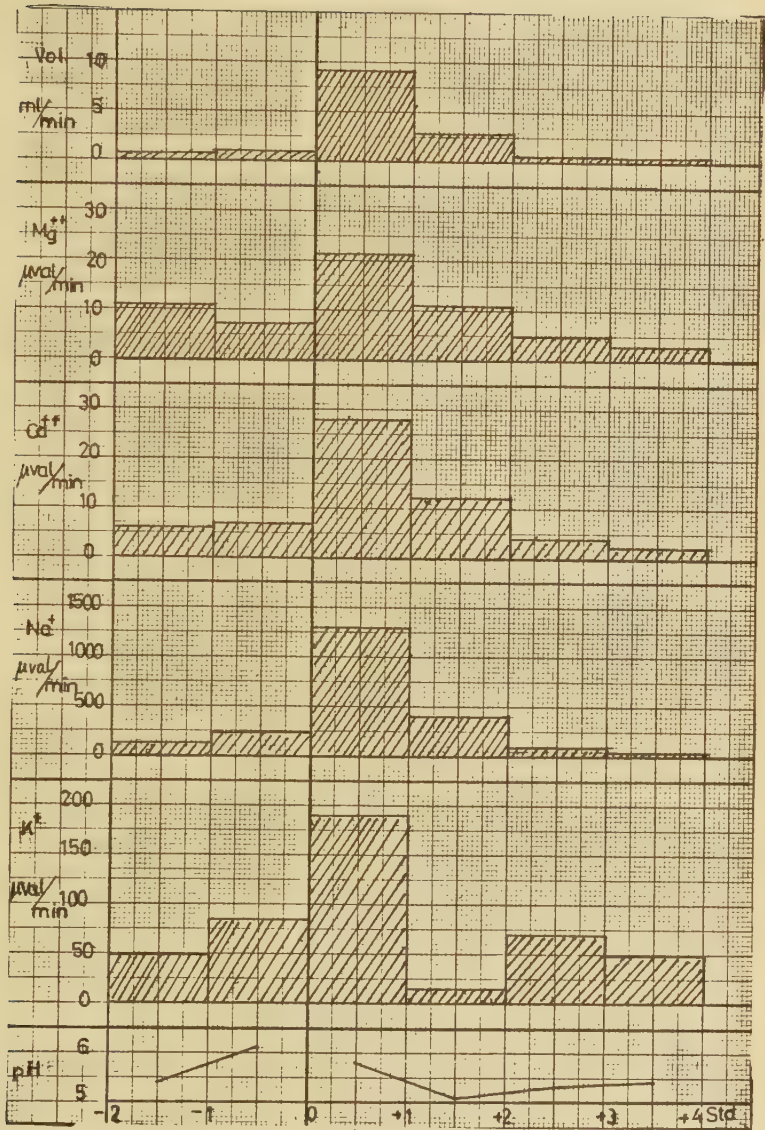


Abb. VI: Wirkung von Furosemid auf das Urinzeitvolumen und die Kationen-Ausscheidung im Urin einer einzelnen Versuchsperson (Vp 2)

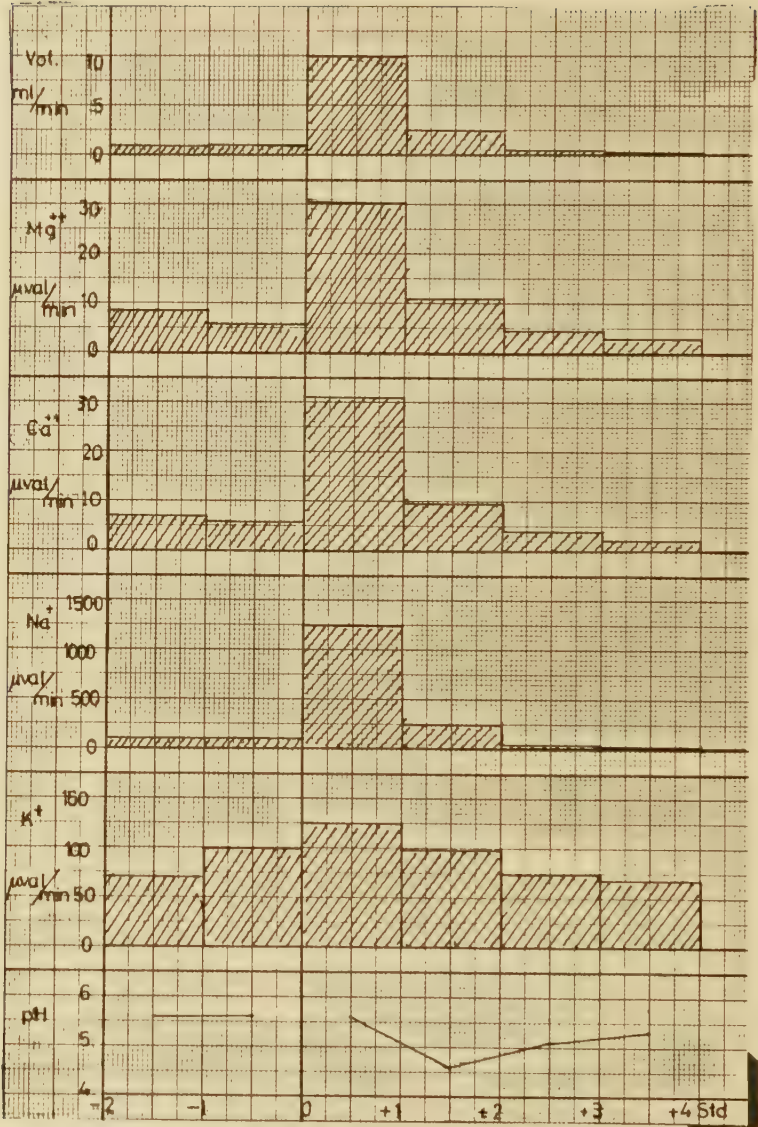


Abb. VII: Wirkung von Etacrynsäure (12,5 mg) auf das Urinzeitvolumen und die Kationen-Ausscheidung im Urin einer einzelnen Versuchsperson (Vp 3)

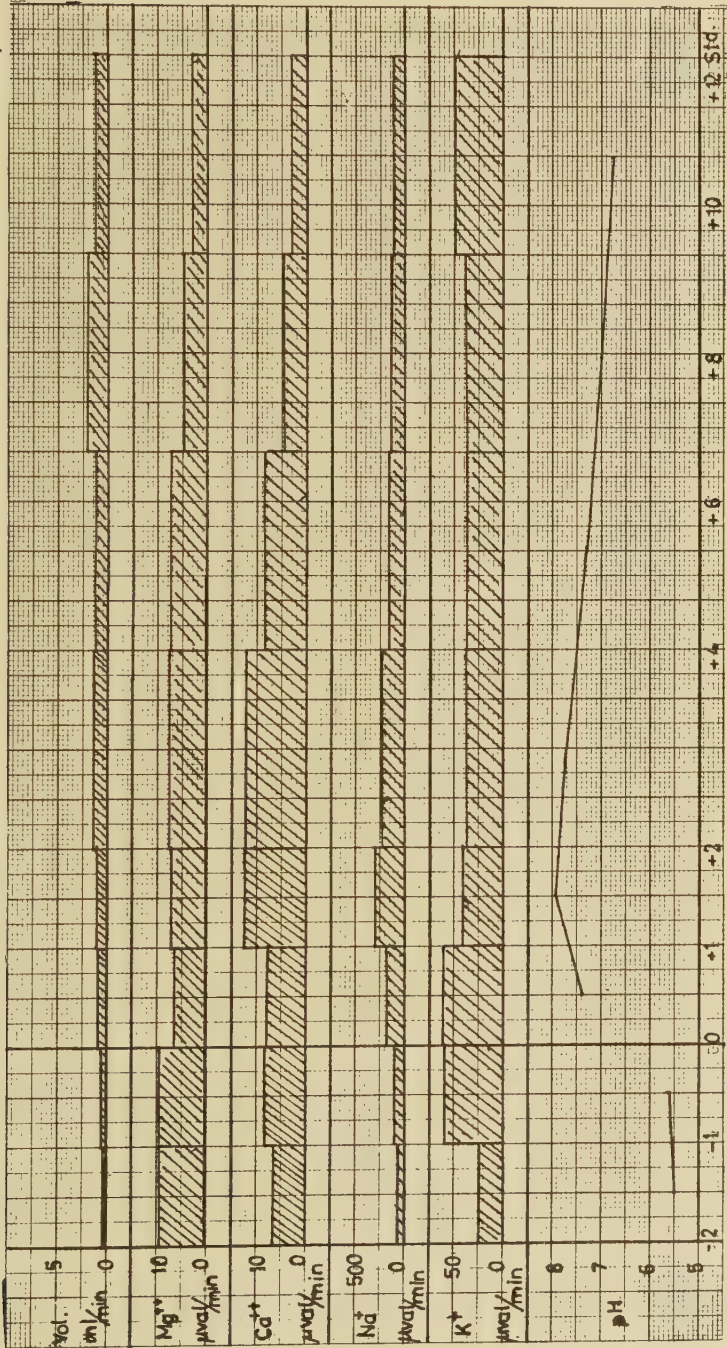


Abb. VIII: Wirkung von Triamteren auf das Urinzeitvolumen und die Kationen-Ausscheidung im Urin bei einer einzelnen Versuchsperson (Vp 4)

Tabelle 3: Durchschnittswerte und Standardabweichungen des Mittelwertes der Messungen bei je fünf Versuchspersonen vor und nach Verabreichung von Triamteren*

	Kontrollwerte				Versuchswerte			
	2 Std.		1 Std.		1.Std.		2.Std.	
Elektrolyte*	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Mg ⁺⁺	8,6 ± 0,6		8,6 ± 1,2		6,2 ± 0,7		6,5 ± 0,4	
Ca ⁺⁺	5,4 ± 0,7		5,8 ± 1,8		6,2 ± 1,0		8,6 ± 2,0	
Na ⁺	81,1 ± 22,2		97,9 ± 34,6		174,9 ± 26,8		218,4 ± 30,0	
K ⁺	22,5 ± 5,2		42,6 ± 11,1		44,9 ± 8,7		20,6 ± 6,3	
Volumen**	0,5 ± 0,1		0,6 ± 0,1		0,9 ± 0,1		1,4 ± 0,3	
pH-Werte	5,3 ± 0,1		5,4 ± 0,1		0,9 ± 0,1		1,4 ± 0,3	

	Versuchswerte							
	4.Std.		6.Std.		8.Std.		10.Std.	
Elektrolyte*	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Mg ⁺⁺	7,5 ± 1,2		5,2 ± 0,9		3,9 ± 0,7		3,5 ± 0,8	
Ca ⁺⁺	9,9 ± 2,1		5,6 ± 1,0		3,7 ± 0,7		3,0 ± 0,7	
Na ⁺	177,2 ± 31,1		144,6 ± 16,8		138,6 ± 8,5		113,1 ± 15,8	
K ⁺	20,1 ± 6,2		26,0 ± 5,9		22,6 ± 4,9		25,0 ± 6,6	
Volumen**	1,4 ± 0,2		1,0 ± 0,2		1,7 ± 0,3		1,1 ± 0,2	
pH-Werte	7,5 ± 0,2		6,4 ± 0,3		6,4 ± 0,2		6,1 ± 0,3	

* Angaben in uval/min

** Angaben in ml/min

• Die Meßergebnisse der einzelnen Versuchspersonen befinden sich im Anhang.

Abb. IX

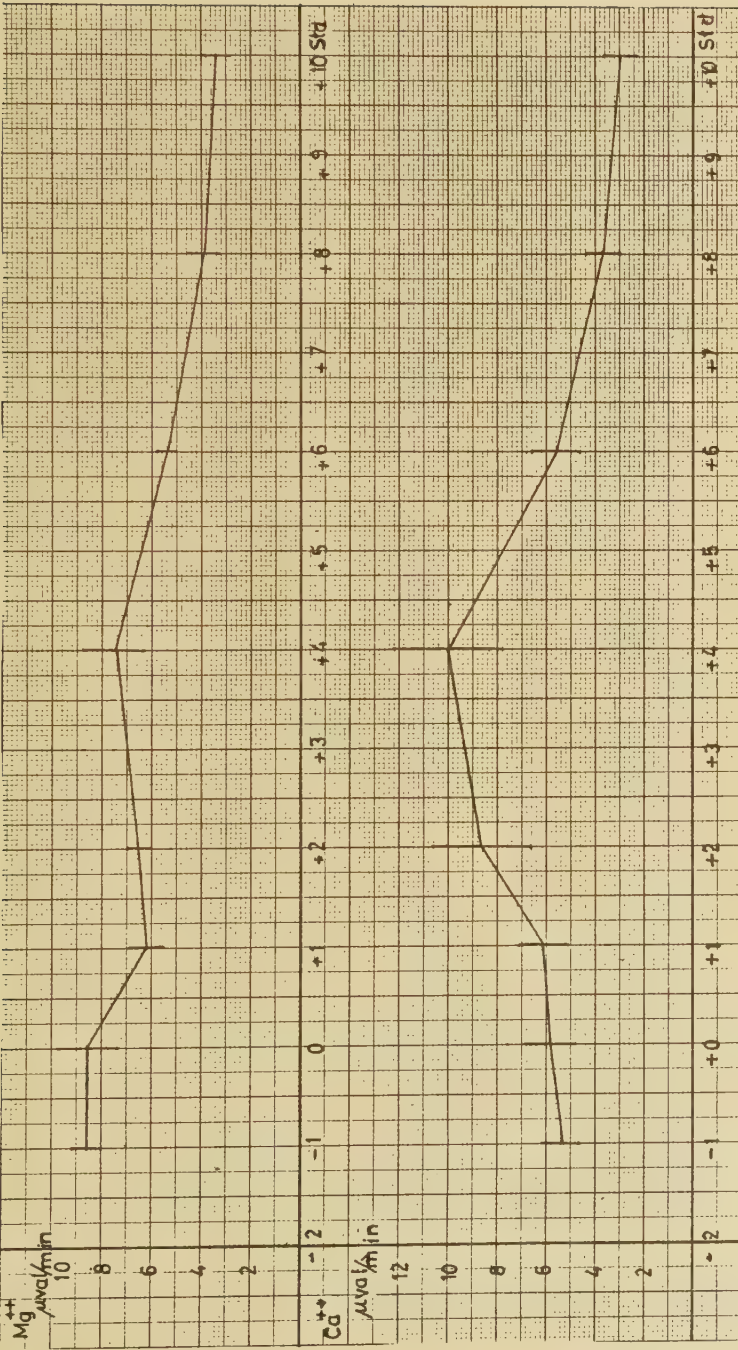


Abb. X

Abb. IX und Abb. X: Durchschnittswerte der renalen Mg- bzw. Ca-Ausscheidung mit Standardabweichung des Mittelwertes nach Gabe von 300 mg Triamteren

3. Die Magnesiurese und Calciurese unter Furosemid, Etacrynsäure und Triamteren

Zur statistischen Sicherung des Anstiegs bzw. des Abfalls der Calcium- und Magnesium-Exkretion nach Gabe der einzelnen Diuretika wurde der gemittelte Kontrollwert nacheinander mit den Versuchswerten mittels des t-Tests bei paarweiser Anordnung verglichen. Es war berechtigt, sich auf den mittleren Kontrollwert zu beziehen, da die Korrelation zwischen den beiden Kontrollwerten einen engen linearen Zusammenhang ergeben hatte. Es wurde von der Annahme ausgegangen, daß zwischen den Meßwerten vor und den Meßwerten nach der Gabe des Medikaments kein signifikanter Unterschied festzustellen sei.

Die Magnesium-Exkretion nach Triamteren zeigt gleich in der ersten Versuchsperiode einen signifikanten Abfall gegenüber ihrem Kontrollwert (s. Tab. 4).

Tabelle 4: t-Werte der Vergleiche zwischen den Versuchswerten nach der Verabreichung des Medikaments und den Kontrollwerten (vor Medikamentengabe)*

Triamteren	1. Stunde	2. Stunde	4. Stunde	6. Stunde	8. Stunde	10. Stunde
Mg ⁺⁺	- 6,6**	- 2,2	- 0,8	- 4,4*	- 6,2**	- 5,1**
Ca ⁺⁺	+ 1,1	+ 1,6	+ 1,8	+ 0,1	- 0,4	- 2,2
Furosemid	1. Stunde	2. Stunde	3. Stunde	4. Stunde		
Mg ⁺⁺	+ 3,1*	+ 2,3	- 0,1	- 1,4		
Ca ⁺⁺	+ 5,5**	+ 2,6	- 2,7	- 1,4		
Etacrynsäure	1. Stunde	2. Stunde	3. Stunde	4. Stunde		
Mg ⁺⁺	+ 3,2*	+ 4,0*	- 1,9	- 12,3**		
Ca ⁺⁺	+ 8,2**	+ 2,9*	- 6,2**	- 23,2**		

* statistisch auffällig

** statistisch signifikant

* positiver bzw. negativer Wert: Versuchswert im Durchschnitt größer bzw. kleiner als der Kontrollwert

Dieser Rückgang der Magnesium-Ausscheidung ist in den letzten Versuchsstunden längere Zeit signifikant ausgeprägt. Die Änderung der Calcium-Ausscheidung in der gleichen Versuchsreihe ist dagegen während der gesamten Versuchszeit zu gering, um mit dem t-Test einen Unterschied zwischen dem durchschnittlichen Kontrollwert und den einzelnen durchschnittlichen Versuchswerten der Zeitpunkte sichern zu können. Eine doppelte Varianzanalyse ergab jedoch, daß zwischen den Personen und zwischen den Zeitpunkten insgesamt ein statistisch gesicherter Unterschied nachgewiesen werden konnte ($P \leq 0,01$). Zwischen den einzelnen Versuchspersonen war kein Unterschied festzustellen.

Bei Furosemid und Etacrynsäure zeigt die Magnesium- und Calcium-Ausscheidung kurz nach der Applikation dieser Diuretika einen statistisch auffälligen bzw. signifikanten Anstieg. Dieser Anstieg hält nicht während der gesamten Versuchszeit an, sondern die t-Werte sind schon nach der zweiten Stunde überwiegend negativ. In der vierten Versuchsperiode ist sogar bei der Etacrynsäure ein Abfall der Ausscheidung der beiden Erdalkali-Ionen statistisch gesichert.

4. Die prozentuale Änderung der Elektrolyt-Ausscheidung

Um eine Übersicht über die zeitliche Zuordnung der relativen Änderung der Elektrolyt-Ausscheidung zu erhalten, wurde für jede Versuchsperiode die prozentuale Ausscheidungsänderung der vier Elektrolyte, bezogen auf die Ausgangswerte, berechnet. Diese Prozentangaben sind die gemittelten Werte der prozentualen Änderung jeder einzelnen Versuchsperson. Bei der Berechnung der Prozente im Einzelfall wurde wieder der gemittelte Kontrollwert zugrunde gelegt (s. Tab. 5).

Tabelle 5: Durchschnittliche prozentuale Änderung der Elektrolyt-Ausscheidung mit Standardabweichung des Mittelwertes nach Gabe des Diuretikums
Angaben in Prozenten des gemittelten Kontrollwertes (100%)

	1. Stunde		2. Stunde		3. Stunde		4. Stunde	
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Furosemid								
Mg ⁺⁺	348,3 ± 139,2		212,0 ± 53,9		143,4 ± (78,7)*		79,5 ± 32,6	
Ca ⁺⁺	1212,0 ± (715,6)		425,3 ± 143,9		137,6 ± (79,4)		102,7 ± (60,2)	
Na ⁺	1057,1 ± 370,5		452,9 ± 126,6		126,0 ± 29,8		90,9 ± 22,5	
K ⁺	1009,5 ± (816,5)		284,5 ± (138,3)		208,2 ± (109,4)		152,1 ± (83,3)	
Volumen	942,9 ± 247,4		282,1 ± 81,6		131,1 ± 33,7		89,5 ± 19,6	
pH-Werte	99,1 ± 1,3		95,3 ± 3,5		103,3 ± 6,5		101,6 ± 4,9	
	1. Stunde		2. Stunde		3. Stunde		4. Stunde	
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Etacrynsäure								
Mg ⁺⁺	429,5 ± 17,0		159,8 ± 14,3		77,3 ± 12,1		45,7 ± 4,2	
Ca ⁺⁺	635,3 ± 90,1		246,4 ± 59,4		72,5 ± 13,7		41,6 ± 6,0	
Na ⁺	1694,0 ± 321,6		550,7 ± 163,2		136,1 ± 52,4		88,5 ± 33,7	
K ⁺	326,0 ± 82,6		229,2 ± 87,4		92,8 ± 24,5		72,1 ± 12,8	
Volumen	1925,7 ± 373,0		570,4 ± 114,7		203,4 ± 57,4		122,1 ± 30,0	
pH-Werte	97,2 ± 2,0		85,7 ± 4,2		89,7 ± 4,6		91,9 ± 5,2	
	1. Stunde		2. Stunde		4. Stunde		6. Stunde	
	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$
Triamteren								
Mg ⁺⁺	72,2 ± 5,9		79,6 ± 11,3		91,2 ± 19,3		60,5 ± 7,3	
Ca ⁺⁺	109,7 ± 8,2		160,9 ± 45,5		198,5 ± 59,0		110,0 ± 23,2	
Na ⁺	223,8 ± 23,3		294,0 ± 52,5		236,1 ± 47,6		206,5 ± 15,1	
K ⁺	136,7 ± 16,8		63,6 ± 14,5		59,8 ± 14,9		82,0 ± 19,3	
Volumen	170,9 ± 19,9		282,5 ± 83,1		258,5 ± 23,7		191,5 ± 23,9	
pH-Werte	125,3 ± 4,5		143,6 ± 7,7		141,1 ± 23,7		128,9 ± 9,3	

* in Klammern nicht sinnvoll, da Standardabweichung größer als Mittelwert

Wie anfangs schon erwähnt, zeigen die Abbildungen XI und XII noch einmal deutlich, wie schnell die Natriurese in der ersten Stunde nach Gabe von Furosemid und Etacrynsäure das Maximum erreicht.

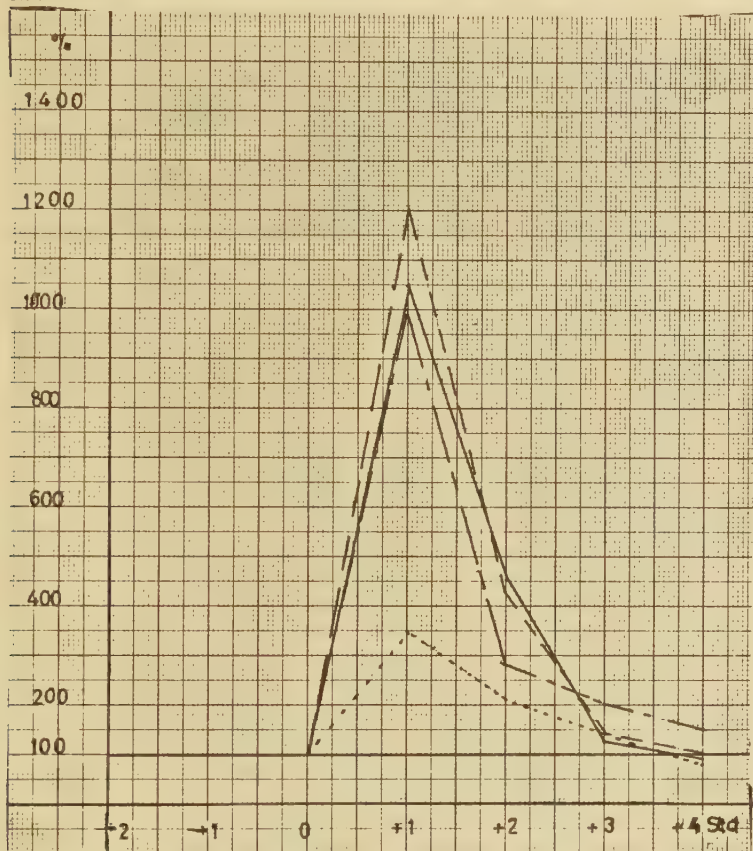


Abb. XI: Die prozentuale Änderung der renalen Kationen-Ausscheidung nach 10 mg Furosemid

..... Mg⁺⁺ ————— Na⁺
 ----- Ca⁺⁺ - · - · - · K⁺

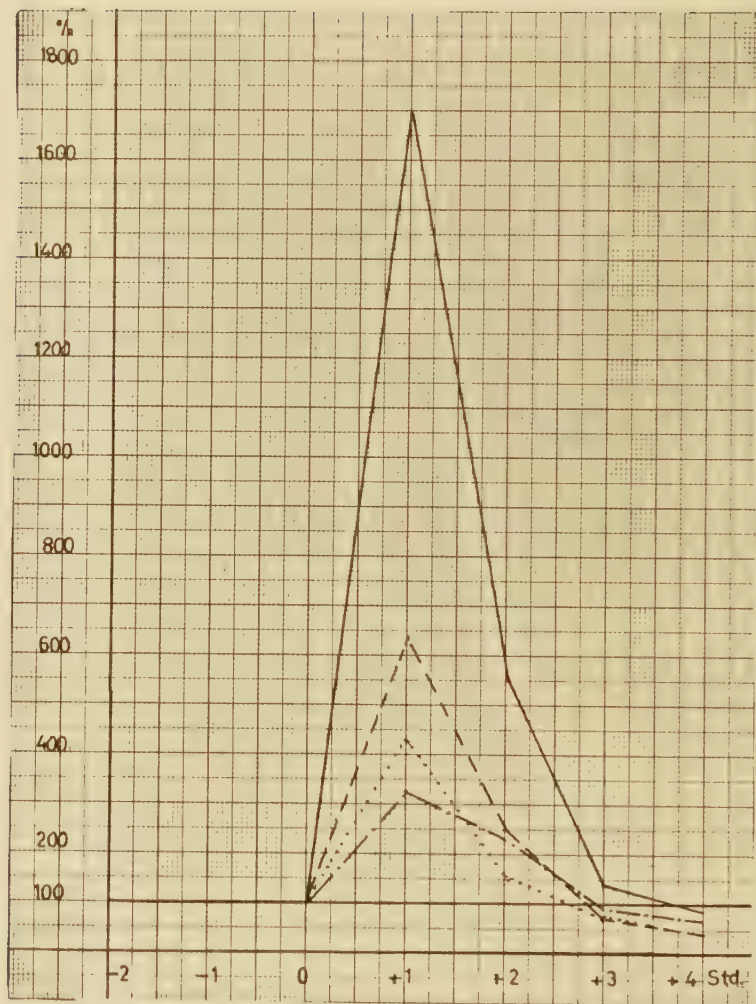


Abb. XII: Die prozentuale Änderung der renalen Kationen-Ausscheidung nach 12,5 mg Etacrynsäure

..... Na⁺ ——— Na⁺
 ----- Ca⁺⁺ —·— K⁺

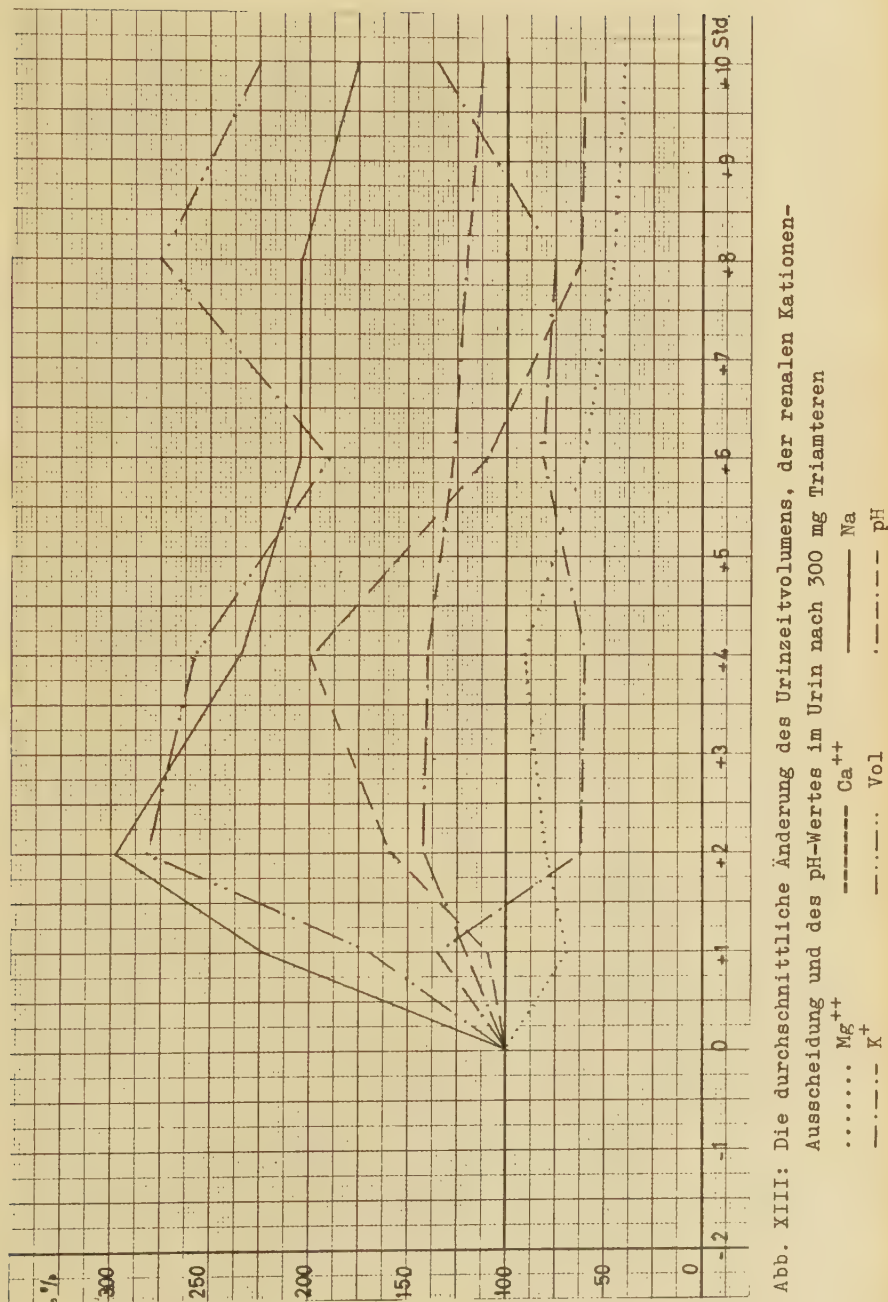
Das gleiche gilt auch für die Kalium-, Calcium- und Magnesium-Ausscheidung, die wie die Natriuresis in der ersten Stunde maximal gesteigert sind und nach zwei Stunden größenordnungsmäßig wieder in Höhe der Ausgangswerte liegen. Hinsichtlich der allgemein diuretischen Wirkung beider Diuretika auf alle vier Elektrolyte kann man von einem ähnlichen Diuresemuster sprechen. Vergleicht man aber größenordnungsmäßig die prozentuale Steigerung der Elektrolyt-Ausscheidung untereinander, so sind doch einige Unterschiede festzustellen. Die stärkere kaliuretische Wirkung des Furosemids gegenüber der Etacrynsäure bezogen auf die Natrium-Ausscheidung, konnte schon oben mit dem t-Test statistisch gesichert werden. Besonders auffällig ist die unterschiedliche Wirkung der beiden Diuretika auf die Calcium-Ausscheidung. Während bei dem Diuretikum Etacrynsäure die Natrium-Ausscheidung die größte prozentuale Steigerung mit nahezu 1700 % und die Calcium-Ausscheidung nicht einmal die Hälfte dieses Betrages erreicht, liegt beim Furosemid die Calcium-Exkretion noch über der des Natriums. Um diesen Sachverhalt weiter zu prüfen, wurde, analog wie beim Kalium, die Calcium-Ausscheidung zu der Ausscheidung des Natriums in Beziehung gesetzt. Da die Korrelation zwischen Natrium- und Calcium-Exkretion bei Furosemid und Etacrynsäure während der gesamten Versuchsdauer ein lineares Verhältnis aufweist, wurde ein Natrium-Calcium-Quotient aus den Meßwerten $\mu\text{val/min}$ gebildet. Bei Furosemid fällt dieser Quotient in der Kontrollperiode von $72,4 \pm (39,1)^*$ auf $46,8 \pm 6,6$

* nicht sinnvoll, da Standardabweichung größer als Mittelwert

in der Versuchsperiode. Bei der Etacrynsäure steigt der mittlere Quotient in der Vorperiode von $21,7 \pm 5,2$ auf $44,6 \pm 1,4$ in der Versuchsperiode. Der relativ größere Anstieg der Natriurese gegenüber der Calciurese bei der Etacrynsäure konnte auch statistisch wieder mittels des t-Tests mit paarweiser Zuordnung gesichert werden, während beim Furosemid keine signifikante Änderung des Natrium-Calcium-Quotienten festgestellt werden konnte.

Ebenso wie für das Calcium wurde ein Quotient aus der Natrium- und der Magnesium-Ausscheidung gebildet, um zu prüfen, ob auch hinsichtlich der Magnesium-Exkretion zwischen den beiden Diuretika ein Unterschied besteht. Bei Furosemid stieg der mittlere Natrium-Magnesium-Quotient in der zweistündigen Kontrollperiode von $25,3 \pm 9,4$ auf $72,2 \pm 25,1$ in der ersten Versuchsperiode an; bei der Etacrynsäure stieg er von $13,4 \pm 2,8$ auf $48,3 \pm 2,8$ an. Dabei konnte in beiden Fällen der Anstieg des Quotienten statistisch gesichert werden.

In Abbildung XIII sind für das Triamteren die prozentualen Änderungen der Elektrolyt-Ausscheidung als auch des Harnzeitvolumens und des mittleren pH-Wertes dargestellt. Während der gesamten Versuchsdauer erfährt allein die Natriurese eine Steigerung, die nach der zweiten Stunde ihr Maximum erreicht und nur langsam während des Versuches abfällt. Die Kaliurese, die in der ersten Stunde nach Gabe von Triamteren im Mittel nur eine leichte Ausscheidungssteigerung von 136,7 % erfährt, verhält sich während der restlichen Versuchszeit gegensätzlich zu der Natrium-Ausscheidung.



Während der zweiten und vierten Stunde liegt die stärkste Kalium-Retention vor, die sich gegen Ende des Versuches wieder zurückbildet. Aus dem Kurvenverlauf des pH-Wertes kann man schließen, daß die Ausscheidung der Wasserstoffionen sich ganz ähnlich wie die Kalium-Exkretion verhält.

Die Kurven der Magnesium- und Calcium-Ausscheidung zeigen in Abbildung XIII fast den gleichen Verlauf wie in den Abbildungen IX und X. Bemerkenswert ist, daß gegen Ende des Versuches, als das Minimum der Magnesium-Ausscheidung von 40 % des Kontrollwertes vorliegt, die Natriuresis noch um nahezu 200 % gesteigert ist.

Der zeitliche Unterschied der Wirkung von Triamteren auf die renale Magnesium-Exkretion einerseits und auf die renale Kalium- und Wasserstoff-Exkretion andererseits, die aus der graphischen Darstellung hervorgeht, wurde mit dem t-Test geprüft. In diesem Fall wurden für die Berechnungen nicht die Meßwerte selbst, sondern die Zeitpunkte des jeweiligen Minimums der Elektrolyt-Ausscheidung herangezogen. Dabei konnte der zeitliche Unterschied der Wirkung zwischen der Wasserstoff- und der Magnesium-Ausscheidung gesichert werden. Leider war die Sicherung zwischen der Magnesium- und der Kalium-Ausscheidung wegen eines "Ausreißers" nicht möglich.

Aus Abbildung XIII ist weiterhin zu sehen, daß das Maximum der Calciuresis in den ersten Stunden der Versuchszeit liegt, während die Magnesiuresis am Ende des Versuches ihr Minimum erreicht. Diese zeitliche Differenz konnte mit dem t-Test gesichert werden.

In Abbildung XIVa und b werden die prozentualen Änderungen der renalen Magnesium- und Calcium-Ausscheidung, die durch die einzelnen Diuretika bewirkt wurden, dargestellt. Ein Unterschied in Bezug auf die gesteigerte Magnesiurese zwischen Furosemid und Etacrynsäure konnte statistisch nicht gesichert werden. Vergleicht man aber die Änderung der Magnesium- und Calcium-Ausscheidung in der ersten Stunde von Furosemid und Etacrynsäure mit der Änderung der Ausscheidung der beiden Erdalkali-Ionen unter Triamteren mittels des Rang-Tests nach WILCOXON für unverbundene Stichproben, so stellt man eine statistische Signifikanz fest, die besagt, daß die Magnesium- und Calcium-Exkretion unter Etacrynsäure und Furosemid in der ersten Stunde signifikant größer ist als unter Triamteren. Dabei ist zu beachten, daß Furosemid und Etacrynsäure parenteral und Triamteren oral verabreicht wurden.

5. Der Magnesiumspiegel im Serum

Bei der Bestimmung des Magnesiumspiegels im Serum vor und nach der Gabe der Diuretika kann nur bei der Versuchsreihe mit Etacrynsäure eine Verminderung der Konzentration festgestellt werden. Der t-Test mit verbundenen Stichproben ist zumindest statistisch auffällig. Die Untersuchungen mit der Dosis von 25 mg und 50 mg lassen vermuten, daß bei einer höheren Dosis die Auswirkungen auf den Magnesiumspiegel im Serum noch ausgeprägter sind (s. Tab. 6).

Die Ergebnisse im akuten Versuch mit Furosemid zeigen keine Signifikanz. Doch besagt dies nicht, daß bei längerer Applikation des Diuretikums nicht doch ein erniedrigter Magnesiumspiegel entsteht. Bestimmungen des Magnesiums im

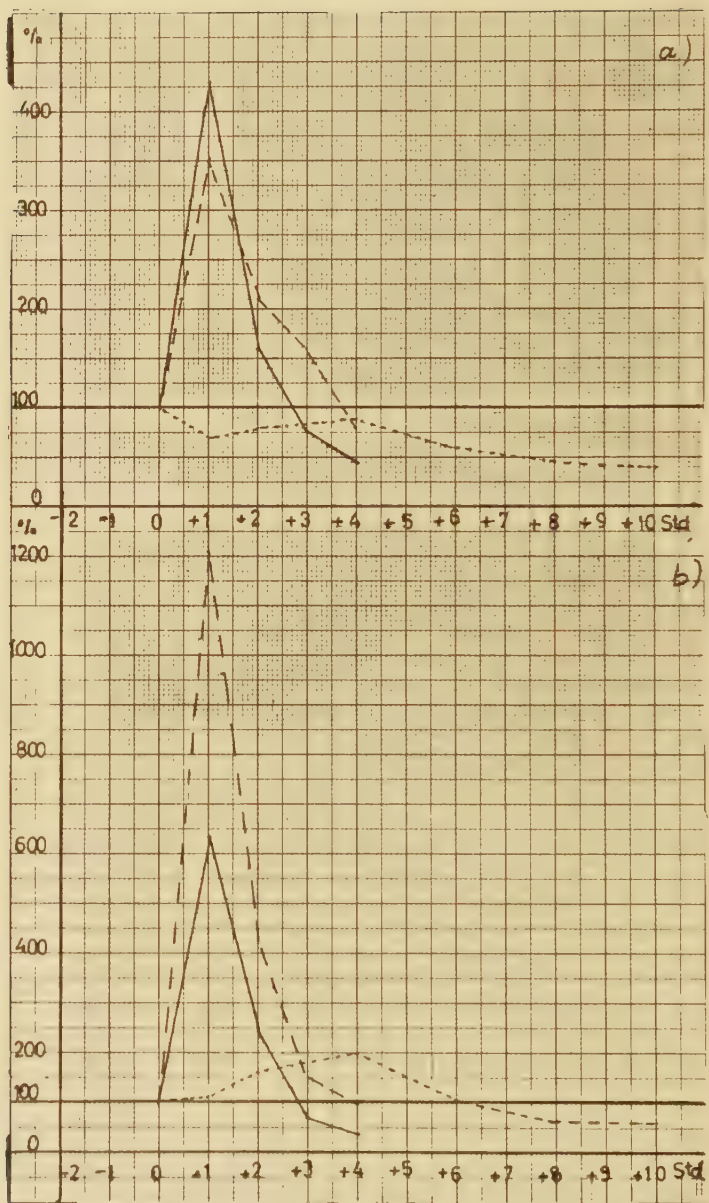


Abb. XIV: a) Die prozentuale Änderung der renalen Mg-Ausscheidung
 b) Die prozentuale Änderung der renalen Ca-Ausscheidung
 ----- 10 mg Furosemid i.v. ——— 12,5 mg Etacrynsäure i.v.
 300 mg Triamteren p.os.

Serum bei einem essentiellen Hypertoniker vor und nach einer siebzehntägigen Therapie mit einer Dosis von 20 mg/die ergaben einen Abfall des Serum-Magnesiums von 1,65 auf 1,57 mval/l. Leider liegen von der Versuchsreihe mit Triamteren nur zwei Ergebnisse vor, die nicht berechtigen, irgendwelche Aussagen über die Wirkung von Triamteren im akuten Diureseversuch auf den Magnesiumspiegel im Serum zu machen.

Tabelle 6: Magnesiumkonzentration im Serum einer Versuchsperson vor und nach dem Diureseversuch

	Serumwert* vor dem Versuch	Serumwert nach dem Versuch	Differenz*
Furosemid			
2. Versuchsperson	1,71	1,65	- 0,06
3. Versuchsperson	1,54	1,55	+ 0,01
4. Versuchsperson	1,75	1,74	- 0,01
5. Versuchsperson	1,87	1,90	+ 0,03
Etacrynsäure			
1. Versuchsperson	1,76	1,74	- 0,02
2. Versuchsperson	1,45	1,44	- 0,01
3. Versuchsperson	1,70	1,65	- 0,05
4. Versuchsperson	1,66	1,60	- 0,06
5. Versuchsperson	1,55	1,47	- 0,08
Versuch mit 25 mg	1,72	1,56	- 0,18
Versuch mit 50 mg	1,59	1,40	- 0,19
Triamteren			
4. Versuchsperson	1,60	1,67	+ 0,07
5. Versuchsperson	1,68	1,77	+ 0,09

* Angaben in mval/l

IV. DISKUSSION

1. Die gesteigerte Magnesiurese unter Furosemid und Etacrynsäure

a) Das Glomerulumfiltrat

Wie aus der Abbildung XIV zu ersehen ist, haben Furosemid und Etacrynsäure einen recht erheblichen magnesiuretischen Effekt, während dies bei Triamteren nicht der Fall ist. Theoretisch kann als Grund für die vermehrte Ausscheidung bei den beiden erstgenannten Diuretika angeführt werden, daß es unter der Wirkung dieser Diuretika zu einer Vermehrung des Glomerulumfiltrates kommt, die ihrerseits bewirkt, daß eine gesteigerte Menge von ultrafiltrablem Magnesium in den proximalen Tubulus gelangt. Wenn während dieser Zeit die Reabsorption für Magnesium in der Tubuluswand nicht gesteigert wird, was unwahrscheinlich ist, da nach BARKER und Mitarbeiter (1959) die Magnesium-Reabsorption unter normalen Bedingungen voll ausgelastet ist, erscheint vermehrt Magnesium im Endharn (CHESLEY und TEPPER 1958; BARKER, ELKINTON und CLARK 1959). HODGKINSON und HEATON (1965) halten Calcium und Magnesium für Schwellen-Substanzen, die durch das Glomerulumfiltrat in der Ausscheidung variiert werden können. Indessen erscheint die Möglichkeit, daß Furosemid und Etacrynsäure das Glomerulumfiltrat vergrößern, zu unwahrscheinlich, um als Ursache für die gesteigerte Magnesiurese zur Diskussion zu stehen.

b) Hemmung der Reabsorption im Nierentubulus

Als zweite Möglichkeit für die verstärkte Magnesiurese käme eine Einschränkung der Reabsorption im Tubulus in Frage, bei Gleichbleiben des filtrierte Magnesiums. Unter physiologischen Bedingungen wird nur ein geringer Prozentsatz, höchstens 22 %, des filtrierte Magnesiums ausgeschieden (MURDAUGH und ROBINSON 1959). Der Grund hierfür ist, daß ein erheblicher Teil des Magnesiums rückresorbiert wird, und zwar, wie BARKER, ELKINTON und CLARK (1959) sowie MURDAUGH und ROBINSON (1959) annehmen, im proximalen Teil des distalen Nephrons. Die beiden Diuretika würden dann eine analoge Wirkung auf die Magnesium-Ausscheidung haben, wie auf die des Natriums, welches vermindert aus dem Tubulus rückresorbiert wird.

c) Einfluß der profusen Natriurese

Andererseits konnte gezeigt werden, daß schon durch Natrium-salz-Infusion das Magnesium gleichzeitig mit dem Natrium im Harn gesteigert ausgeschieden wird. (HILLS, PARSONS, WEBSTER, ROSENTHAL und CONOVER 1959; BARKER, ELKINTON und CLARK 1959). HILLS und Mitarbeiter versuchten sogar eine grundsätzliche Beziehung zwischen Natrium- und Magnesium-Ausscheidung im Sinne einer direkten Parallelität aufzustellen. Insbesondere soll dabei die Magnesium-Exkretion durch die des Natriums beeinflusst werden. Daß dies nicht immer zutrifft, zeigt die Versuchsreihe mit Triamteren.

d) Der "Auswasch-Effekt"

Auf Grund der so plötzlich eintretenden Diurese mit einem Anstieg des mittleren Urin-Minuten-Volumens von 0,6 ml/min auf 10,7 ml/min ist an einen "Totraum- oder "Auswasch-Effekt" zu denken (ULLRICH und JARAUSCH 1956). Für diese Hypothese könnte sprechen, daß in den letzten zwei Stunden des Versuches die Magnesium-Ausscheidung unter die Kontrollwerte fällt, vorausgesetzt, daß das Glomerulumfiltrat unverändert bleibt. Es muß aber doch angenommen werden, daß sich bei diesen so stark wirksamen Diuretika bei länger anhaltender Diurese das Glomerulumfiltrat eher vermindert, wie es bei Versuchen mit Etacrynsäure gezeigt werden konnte (EARLEY und FRIEDLER 1964; BEYER, BAER, MICHAELSON und RUSSO 1964; NASH, FITZ, KIRKENDALL und KIOSCHOS 1965). Es handelt sich dabei um eine Gegenregulation des Organismus, die durch die Hypovolämie ausgelöst worden ist.

Mit der in dieser Arbeit beschriebenen Versuchsanordnung läßt sich nicht mit Bestimmtheit sagen, welcher Faktor - vielleicht sind es mehrere Faktoren - für den magnesiumretischen Effekt dieser zwei Diuretika verantwortlich ist. Sehr wahrscheinlich ist aber der tubuläre Angriffspunkt mit Hemmung der Reabsorption des Magnesiumions die Ursache für die gesteigerte Magnesium-Ausscheidung.

2. Die verminderte Magnesiurese unter Triamteren

a) Die Reabsorption im Nierentubulus

Besonderen Aufschluß über die renale Magnesium-Ausscheidung brachten die Untersuchungen mit Triamteren. Aus allen fünf

Diureseversuchen mit diesem Diuretikum ist deutlich zu sehen, daß es während der Diurese zu einem Rückgang der Magnesium-Ausscheidung kommt. Wenn angenommen werden darf, daß Triamteren den aktiven Ionenaustausch zwischen Tubulusharn und Tubulusepithelien einschränkt, so scheint es doch sehr unwahrscheinlich, daß unter der Wirkung eben dieses Diuretikums eine verstärkte aktive Reabsorption aus dem Tubuluslumen eintritt, so daß dadurch das Magnesium im Endharn absinkt.

b) Das Glomerulumfiltrat

Es wäre zu erwägen, ob vielleicht unter Triamteren eine Wirkung am Glomerulum vorliegen könnte, die eine Verminderung des Filtrates hervorruft. CROSLY, RONQUILLO, STRICKLAND und ALEXANDER (1962) konnten nach Gabe von Triamteren eine eingeschränkte Clearance für endogenes Kreatinin feststellen, was indirekt ein vermindertes Glomerulumfiltrat vermuten läßt. Demgegenüber konnten KRÜCK und HILD (1961) sowie PENATI und SALA (1963) mit der gleichen Untersuchungsmethode eine Veränderung des Glomerulumfiltrates nicht feststellen.

c) Die aktive tubuläre Magnesium-Sekretion

Da wahrscheinlich weder eine nennenswerte Änderung des Glomerulumfiltrates noch der Reabsorption des Magnesiums in der Niere durch Triamteren bewirkt wird, bleibt nur noch, an die Beeinflussung eines Sekretionsmechanismus zu denken. Die Existenz einer aktiven Magnesium-Sekretion war lange Zeit als sehr fraglich angesehen worden, doch neigen heute

viele Autoren dazu, einen ähnlichen, aber nicht gleichen Ausscheidungsmodus, wie er für das Kalium besteht, auch für das Magnesium anzunehmen (BARKER, ELKINTON und CLARK 1959; GINN, SMITH, HAMMARSTEN und SNYDER 1959; HÄNZE 1962).

Bei den aglomerulären Fischnieren ist ein aktiver Sekretionsmechanismus schon länger eindeutig gesichert worden (BIETER 1933; FORSTER und BERGLUND 1955). Der Grund für das Mißlingen eines direkten Nachweises einer aktiven Magnesium-Sekretion beim Säugetier und Menschen liegt darin, daß, wie oben schon erwähnt, der größte Teil der Magnesiumionen während der Tubuluspassage wieder rückresorbiert wird. Dadurch wird eine eventuell zusätzliche Magnesium-Sekretion in ihrer Auswirkung auf die endgültige Magnesium-Exkretion maskiert. Durch Magnesiumsalz-Infusionen (BARKER, ELKINTON und CLARK 1959) und stop-flow-Untersuchungen (MURDAUGH und ROBINSON 1959) versuchte man indirekt eine aktive Sekretion nachzuweisen, aber die ausgeschiedene Magnesiummenge überstieg niemals den Wert des filtrierten Magnesiums, während für das Kaliumion, bei dem eine aktive Sekretion gesichert ist, die Clearance-Werte bei extremer cellulärer Dehydration höher lagen als die Filtrationsrate (MUDGE, FOULKS und GILMAN 1949). Auch in jüngerer Vergangenheit ergaben Untersuchungen mit der gleichen Technik keine neuen Resultate (KNIPPERS und HEHL 1965). Erst verfeinerte stop-flow-Untersuchungen mit Mg^{28} machten es sehr wahrscheinlich, daß prinzipiell eine Magnesium-Sekretion im Anfangsteil des distalen Nephrons möglich ist, obwohl eine rein passive Diffusion nicht sicher ausgeschlossen werden konnte (GINN,

SMITH, HAMMARSTEN und SNYDER 1959; SAMITY, BROWN, GLOBUC und KESSLER 1959).

Einen klinischen Hinweis für das Bestehen einer aktiven Magnesium-Sekretion beim Menschen erbrachten VOSTÁL, KÜCHEL und PACOVSKY (1963). Sie infundierten einem Patienten mit einer "tubulären Alkalose", bei dem eine Reabsorptionsinsuffizienz für Magnesium vorlag, Magnesiumsalze. Mittels Clearance-Untersuchungen war es ihnen möglich, ein Verhältnis zwischen ausgeschiedenen und filtrierten Magnesiumionen bei der Kreatinin-Clearance-Untersuchung von 1,2 und bei der Inulin-Clearance-Untersuchung von 1,4 festzustellen.

Acetazolamid, das einen anderen Wirkungsmechanismus als das Triamteren aufweist, wurde von HÄNZE (1960) auf seine magnesiuretische Wirksamkeit untersucht. Dabei zeigte sich, daß Acetazolamid im Gegensatz zu den Thiaziden und Quecksilberdiuretika eine Abnahme der Magnesium-Ausscheidung bewirkte, die nur befriedigend durch die Hemmung eines Sekretionsmechanismus für Magnesium erklärt werden konnte (HÄNZE 1962).

Triamteren zeigt nun neben Acetazolamid als zweites Diuretikum die gleiche negative Wirkung auf die Magnesium-Ausscheidung. Während Acetazolamid die Karboanhydrase hemmt und dadurch seine natriuretische Wirkung entfaltet, muß für Triamteren ein anderer biochemischer Wirkungsmechanismus angenommen werden, der, wie oben schon erwähnt, in allen Einzelheiten noch nicht aufgeklärt ist. Doch darf man sicher annehmen, daß Energie benötigende Absorptions- und Sekretionsmechanismen eingeschränkt werden.

In Anbetracht der bekannten Wirkung des Triamterens auf die tubuläre Kalium- und Wasserstoff-Sekretion erscheint es berechtigt, die unter diesem Diuretikum entstandene Verminderung der Magnesium-Ausscheidung als einen indirekten Hinweis auf die Existenz eines aktiven Sekretionsmechanismus für Magnesiumionen im distalen Nephron zu werten.

d) Die Beziehung der Magnesium- zu der Calcium- und Kalium-Ausscheidung

In der gleichen Versuchsreihe mit dem Diuretikum Triamteren ist als weiterer interessanter Befund festzustellen, daß die Calcium-Ausscheidung sich nicht wie die Magnesium-Ausscheidung verhält. Während auf die gesamte Versuchsdauer berechnet die Exkretion für Calcium auf 121 % angestiegen ist, fällt sie für das Magnesium auf 78 % gegenüber der Kontrollperiode ab. Diese Dissoziation der Erdalkali-Exkretion wurde unter Acetazolamid ebenfalls gefunden (BARKER, ELKINTON, CLARK 1959; HÄNZE 1960; SZCZEPANSKI 1965). Viele Autoren sind auf Grund zahlreicher Untersuchungen der Überzeugung, daß für das Calcium- und das Magnesiumion ein gemeinsames, kompetitives Reabsorptionssystem vorliegt. (MENDEL und BENEDICT 1909; WOMERSLEY 1956; GLEDLEY und TEPFER 1958; SANITY, BROWN, GLOBUS und KESSLER 1959). Aber bezogen auf den gesamten renalen Ausscheidungsmechanismus dürften die beiden bivalenten Kationen, wie das Verhalten unter Acetazolamid- und Triamteren-Wirkung zeigt, nicht in allen Einzelfällen den gleichen Weg einschlagen.

Eher war eine gewisse Parallelität des Magnesiums mit dem Kalium zu finden, welches ebenfalls vermindert ausgeschieden wird. Für Kalium ist eine aktive Sekretion im distalen Teil des Nephrons nachgewiesen worden (MUDGE, FOULKS und GILMAN 1949; BERLINER, KENNEDY und HILTON 1950). Es wäre denkbar, daß Triamteren durch die generelle Hemmung oxydativer Prozesse beide sekretorische Transportmechanismen gleichsinnig beeinflusst.

Wie die Ergebnisse der Untersuchungen mit Furosemid, Etacrynsäure und Triamteren gezeigt haben, wird schon im akuten Diureseversuch mit relativ geringen Dosen der Magnesiumhaushalt beeinflusst. Es ist deshalb anzunehmen, daß bei längerer Anwendung der untersuchten Diuretika in größeren Dosen Störungen des Magnesiumstoffwechsels auftreten können. Daher wäre es ratsam, bei chronischer Verabreichung von Saluretika neben den konventionellen Elektrolytbestimmungen auch das Magnesium im Serum zu überwachen. Dies wird in Zukunft durch die Entwicklung besserer und schnellerer Bestimmungsmethoden auch praktisch möglich werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Im akuten Diureseversuch wurden die Wirkungen der Pharmaka Furosemid, Etacrynsäure und Triamteren auf die renale Elektrolyt-Ausscheidung, insbesondere auf die Magnesium- und Calcium-Ausscheidung untersucht. Dabei zeigte sich, daß die Diuretika Furosemid und Etacrynsäure eine statistisch gesicherte Steigerung der Magnesium- und Calcium-Ausscheidung bewirkten, während das Diuretikum Triamteren einen signifikanten Abfall der Magnesium-Ausscheidung auslöste.

Nach intravenöser Gabe von 10 mg Furosemid stieg die durchschnittliche Magnesiurese auf 348 % bei einem gleichzeitigen Anstieg der Calciurese auf 1212 % an. Nach ebenfalls intravenöser Applikation von 12,5 mg Etacrynsäure wurde eine Vermehrung der Magnesium- und Calcium-Exkretion auf 429 % beziehungsweise 635 % beobachtet.

In den Versuchen mit peroraler Zufuhr von 300 mg Triamteren stieg die Calcium-Ausscheidung in den ersten Stunden nach Gabe des Diuretikums bis auf 198 % an, um bei Beendigung des Versuches wieder auf 68 % des Kontrollwertes abzusinken. Dagegen fiel die renale Magnesium-Ausscheidung unmittelbar nach der Einnahme von Triamteren ab. Am stärksten war der Rückgang der Magnesiurese mit 41 % des Kontrollwertes gegen Ende des Versuches, zehn Stunden nach Gabe des Medikaments.

Die unter Triamterenwirkung entstandene Retention der Magnesiumionen weist indirekt auf die Existenz eines aktiven, tubulären Sekretionsmechanismus für Magnesium hin, der durch das Pharmakon gehemmt werden kann.

VI. A N H A N G

1. Meßergebnisse der einzelnen Versuchspersonen der Versuchsreihe mit Furosemid (10 mg)

Kontrollzeit			Versuchszeit			
Magnesium*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Vp.** 1	8,2	5,8	16,2	8,0	3,0	1,9
Vp. 2	10,6	7,3	21,5	11,3	4,9	3,5
Vp. 3	4,2	3,8	5,2	5,5	3,3	1,9
Vp. 4	5,8	6,1	14,4	18,5	4,8	4,8
Vp. 5	3,4	2,0	24,5	10,1	12,5	5,6

Kontrollzeit			Versuchszeit			
Calcium*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Vp. 1	5,3	3,7	18,4	9,0	2,0	0,7
Vp. 2	6,0	6,9	28,4	12,6	4,0	2,1
Vp. 3	1,9	2,4	12,9	4,2	0,9	0,8
Vp. 4	2,9	4,4	19,4	23,6	3,2	3,2
Vp. 5	0,8	0,7	30,5	6,6	3,4	2,5

Kontrollzeit			Versuchszeit			
Natrium*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Vp. 1	72,9	47,2	614,1	342,2	92,5	50,9
Vp. 2	145,4	230,0	1290,2	397,6	91,2	49,7
Vp. 3	225,9	272,6	913,9	481,2	213,3	164,5
Vp. 4	88,8	136,9	827,2	990,0	134,9	134,9
Vp. 5	39,8	60,2	1239,5	207,4	111,4	79,0

Kontrollzeit			Versuchszeit			
Kalium*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Vp. 1	44,3	38,9	108,6	91,3	75,5	55,7
Vp. 2	50,6	85,5	192,2	17,6	72,9	49,3
Vp. 3	61,6	94,0	83,7	109,7	87,5	54,1
Vp. 4	80,3	170,7	156,7	272,5	10,8	10,8
Vp. 5	6,1	13,7	425,5	81,6	62,9	47,4

* Angaben in $\mu\text{val}/\text{min}$

** Versuchsperson

Meßergebnisse der einzelnen Versuchspersonen
der Versuchsreihe mit Furosemid (10 mg)

Volumen *	Kontrollzeit		Versuchszeit			
	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Vp.** 1	0,6	0,4	4,6	2,7	1,2	0,7
Vp. 2	0,8	1,0	9,2	2,8	0,6	0,5
Vp. 3	1,9	4,7	6,4	3,5	2,1	1,1
Vp. 4	0,7	0,9	6,3	9,1	0,9	0,9
Vp. 5	0,4	0,6	9,3	1,7	0,9	0,6

pH-Werte	Kontrollzeit		Versuchszeit			
	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Vp. 1	5,0	4,9	4,8	4,7	4,7	4,7
Vp. 2	5,4	6,1	5,8	5,1	5,3	5,4
Vp. 3	4,9	5,3	4,9	5,1	6,2	5,6
Vp. 4	5,6	7,6	6,7	7,0	7,7	7,7
Vp. 5	5,3	5,3	5,4	4,7	4,9	5,0

* Angaben in ml/min

** Versuchsperson

2. Meßergebnisse der einzelnen Versuchspersonen
der Versuchsreihe mit Etacrynsäure (12,5 mg)

	Kontrollzeit		Versuchszeit			
Magnesium*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Vp. 1	12,1	4,0	36,8	14,9	8,7	4,9
Vp. 2	5,3	5,4	19,8	9,7	5,5	2,5
Vp. 3	8,6	5,9	30,2	11,3	4,6	3,0
Vp. 4	6,8	5,7	30,1	10,3	3,4	2,3
Vp. 5	7,6	7,0	30,3	7,8	4,1	3,1
Vp. x	7,7	5,8	24,7	15,0	9,5	6,8
Vp. y	7,8	13,1	53,1	24,1	10,4	1,6

	Kontrollzeit		Versuchszeit			
Calcium*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Vp. 1	8,2	2,4	40,0	14,2	6,4	3,4
Vp. 2	3,8	4,2	22,8	8,4	2,9	1,7
Vp. 3	7,2	5,7	31,2	9,9	3,8	2,4
Vp. 4	4,3	3,9	38,2	19,2	1,6	1,2
Vp. 5	5,5	6,6	26,8	8,3	4,4	2,2
Vp. x	4,8	4,3	35,7	17,8	8,6	4,4
Vp. y	7,8	13,1	53,1	24,1	10,4	1,6

	Kontrollzeit		Versuchszeit			
Natrium*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Vp. 1	91,2	56,8	1828,5	562,3	249,3	159,3
Vp. 2	85,7	82,6	1073,6	317,3	67,8	39,6
Vp. 3	113,0	97,6	1249,3	264,3	48,8	27,4
Vp. 4	57,4	75,3	1628,0	729,9	68,0	51,7
Vp. 5	107,1	135,0	1276,5	327,3	133,6	88,7
Vp. x	250,2	217,5	2028,6	1095,6	400,0	314,2
Vp. y	95,4	120,2	2840,8	1040,0	332,7	81,4

	Kontrollzeit		Versuchszeit			
Kalium*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Vp. 1	19,9	32,7	144,9	65,2	44,7	26,5
Vp. 2	98,5	98,7	146,4	73,7	61,9	56,4
Vp. 3	69,0	98,1	128,9	96,1	75,9	65,9
Vp. 4	22,9	33,6	135,7	157,9	7,0	8,6
Vp. 5	31,5	49,9	120,3	60,5	47,1	38,0

*Angaben in uval/min ** Versuchsperson

Meßergebnisse der einzelnen Versuchspersonen
Der Versuchsreihe mit Etacrynsäure (12,5 mg)

	Kontrollzeit			Versuchszeit		
Kalium*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Vp. x	92,8	103,8	185,7	107,9	77,6	55,3
Vp. y	26,8	42,6	233,2	112,0	77,8	38,3

	Kontrollzeit			Versuchszeit		
Volumen***	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Vp. 1	0,5	0,4	13,8	4,3	1,8	1,0
Vp. 2	0,7	0,7	8,1	2,8	1,0	0,6
Vp. 3	0,8	0,7	10,1	2,5	0,6	0,4
Vp. 4	0,5	0,5	12,3	3,4	0,7	0,6
Vp. 5	0,5	0,6	9,3	2,8	1,4	0,8
Vp. x	1,3	1,3	14,3	8,3	4,1	2,9
Vp. y	0,6	0,6	21,2	8,0	2,7	0,6

	Kontröllzeit			Versuchszeit		
pH-Werte	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Vp. 1	5,4	5,3	5,4	4,9	5,0	5,3
Vp. 2	5,5	7,2	5,7	4,5	4,6	4,6
Vp. 3	5,6	5,6	5,6	4,6	5,1	5,3
Vp. 4	5,4	5,3	5,4	5,0	5,4	5,4
Vp. 5	5,1	5,1	4,9	4,7	4,7	4,8
Vp. x	5,4	5,3	5,2	4,6	4,6	4,6
Vp. y	5,5	5,6	6,0	5,4	5,3	5,3

* Angaben in $\mu\text{val}/\text{min}$

** Versuchsperson (12,5 mg)

Vp. x = Vp. mit 50 mg

*** Angaben in ml/min

Vp. y = Vp. mit 25 mg

3. Meßergebnisse der einzelnen Versuchspersonen
der Versuchsreihe mit Triamteren (300 mg)

	Kontrollzeit		Versuchszeit					
Magnesium*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	4.Std.	6.Std.	8.Std.	10.Std.
Vp. 1	10,5	9,6	7,1	6,6	6,2	3,8	3,8	1,8
Vp. 2	8,6	11,7	7,1	6,7	10,3	7,1	4,5	6,3
Vp. 3	6,9	5,2	3,5	7,5	9,7	4,0	1,5	1,9
Vp. 4	9,4	9,7	6,7	6,9	7,8	7,5	4,7	3,0
Vp. 5	7,7	6,6	6,7	4,9	3,7	3,5	5,2	4,4

	Kontrollzeit		Versuchszeit					
Calcium*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	4.Std.	6.Std.	8.Std.	10.Std.
Vp. 1	6,4	7,3	6,4	7,3	8,3	3,2	2,6	0,7
Vp. 2	3,3	3,4	3,4	2,9	7,3	4,9	3,0	4,1
Vp. 3	4,3	3,8	4,7	13,7	17,0	7,2	2,2	2,6
Vp. 4	6,7	8,3	7,8	12,4	12,1	8,7	4,7	3,0
Vp. 5	6,4	6,1	8,7	6,8	4,9	4,3	6,0	4,2

	Kontrollzeit		Versuchszeit					
Natrium*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	4.Std.	6.Std.	8.Std.	10.Std.
Vp. 1	169,1	232,4	270,2	255,3	256,9	165,2	133,7	72,0
Vp. 2	52,8	37,0	119,0	119,3	147,3	154,4	165,2	147,3
Vp. 3	52,0	60,9	128,7	241,1	177,7	143,6	126,3	79,1
Vp. 4	65,1	86,6	178,2	290,8	225,5	178,3	150,0	125,6
Vp. 5	66,7	72,6	178,5	185,6	78,5	81,4	118,0	142,5

	Kontrollzeit		Versuchszeit					
Kalium*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	4.Std.	6.Std.	8.Std.	10.Std.
Vp. 1	19,2	17,0	17,5	8,0	11,4	22,4	27,1	14,6
Vp. 2	33,3	77,4	63,3	11,7	17,3	25,1	15,9	33,8
Vp. 3	27,2	35,4	40,8	28,8	28,8	37,7	21,2	10,7
Vp. 4	25,9	58,3	61,8	41,4	39,0	38,5	38,5	46,4
Vp. 5	17,1	24,9	41,0	13,2	4,3	6,1	10,2	19,4

*Angaben in uval/min
**Versuchsperson

Meßergebnisse der einzelnen Versuchspersonen
der Versuchsreihe mit Triamteren (300 mg)

	Kontrollzeit		Versuchszeit					
Volumen*	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	4.Std.	6.Std.	8.Std.	10.Std.
Vp. 1	0,9	1,1	1,1	1,5	1,9	1,5	1,1	0,8
Vp. 2	0,4	0,4	0,9	0,8	1,1	0,8	2,7	0,8
Vp. 3	0,4	0,4	0,5	1,0	0,8	0,7	1,8	0,6
Vp. 4	0,4	0,5	0,8	1,2	1,4	1,3	2,1	1,3
Vp. 5	0,4	0,5	1,0	2,6	1,4	0,7	1,0	1,9

	Kontrollzeit		Versuchszeit					
pH-Werte	2 Std.	1 Std.	1.Std.	2.Std.	4.Std.	6.Std.	8.Std.	10.Std.
Vp. 1	5,4	5,9	6,7	7,7	7,3	5,7	6,1	5,4
Vp. 2	5,3	5,3	6,1	7,2	7,2	6,9	6,7	6,5
Vp. 3	4,8	4,9	6,7	8,4	8,3	7,7	5,7	5,6
Vp. 4	5,5	5,6	7,4	7,9	7,7	7,3	7,0	6,8
Vp. 5	5,4	5,5	6,6	7,1	7,1	6,7	6,4	6,2

* Angaben in ml/min

** Versuchsperson

VII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- BABA, W. I., G. M. WILSON: Triamterene, a new diuretic drug. Brit. Med. J. 2,1 (1962) S. 756 - 760.
- BALL, G. M., J. A. GREENE: Localisation of the site of action of triamterene diuretic. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., (N. Y.) 113 (1963) S. 326 - 328.
- BARKER, E. S., J. K. CLARK, J. R. ELKINTON: Renal excretion of magnesium as influenced by lactate administration and other acute experimental conditions. Fed. Proc., (Washington) 14 (1955) S. 8.
- ", J. R. ELKINTON, J. K. CLARK: Studies of the renal excretion of magnesium in man. J. Clin. Invest. 38,2 (1959) S. 1733 - 1745.
- BERLINDER, R. W., T. J. KENNEDY Jr., J. G. HILTON: Renal mechanism for excretion of potassium. Amer. J. Physiol. 162 (1950) S. 348 - 367.
- BEYER, K. H., J. E. BAER, J. K. MICHAELSON, H. F. RUSSO: Renotropic characteristics of ethacrynic acid: A phenoxy-acetic saluretic diuretic agent. J. Pharmacol. Exper. Therap., (Baltimore) 147 (1965) S. 1 - 22.
- BIETER, R. N.: Further studies concerning the action of diuretics upon the aglomerular kidney. J. Pharmacol. Exper. Therap. (Baltimore) 49 (1933) S. 250 - 256.
- BREST, A. N., G. ONESTI, R. SELLER, O. RAMIREZ, C. HEIDER, J. MOYER: Pharmacodynamic effects of a new diuretic drug, ethacrynic acid. Amer. J. Cardiol. 16 (1965) S. 99 - 105.

- BUCHBORN, E., S. ANASTASAKIS: Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus von Furosemid am distalen Nephron des Menschen. Klin. Wschr. 42,2 (1964) S. 1127 - 1131.
- CANNON, P. J., R. P. AMES, J. H. LARAGH: Methylphenebutryl phenoxycetic acid - novel and potent natruretic and diuretic agent. J. Amer. Med. Ass. 185 (1963) S. 854 - 863.
- ", H. O. HEINEMANN, W. B. STASON, J. H. LARAGH: Ethacrynic acid - effectiveness and mode of diuretic action in man. Circulation, (Baltimore) 31,1-3 (1965) S. 5 - 18.
- CATTELL, W. R., C. W. H. HAVARD: Diuretic action of triamterene in man. Brit. Med. J. 2,2 (1962) S. 1362 - 1366.
- CHESLEY, L. C., I. TEPPER: Some effects of magnesium loading upon renal excretion of magnesium and certain other electrolytes. J. Clin. Invest. 37,2 (1958) S. 1362 - 1372.
- CROSLEY JR., A. P., L. M. RONQUILLO, W. H. STRICKLAND, F. ALEXANDER: Triamterene, a new natruretic agent - preliminary observation in man. Ann. Intern. Med., (Lancaster) 56 (1962) S. 241 - 251.
- DEETJEN, P.: Mikropunktionen zur Wirkung von Furosemid. Pflügers Arch. Physiol. 284 (1965) S. 184 - 190.
- DUGGAN, D. E., R. N. NOLL: Effects of ethacrynic acid and cardiac glycosides upon a membrane adenosinetriphosphatase of renal cortex. Arch. Biochem., (New York) 109 (1965) S. 388 - 395.
- EARLEY, L. E., R. M. FRIEDLER: Renal tubular effects of ethacrynic acid. J. Clin. Invest. 43 (1964) S. 1495 - 1506.
- ", M. KAHN, J. ORLOFF: The effects of infusion of chlorothiazide on urinary dilution and concentration in the dog. J. Clin. Invest. 40,1 (1961) S. 857 - 866.
- FORSTER, R. P., F. BERGLUND: Osmotic diuresis and its effects on total electrolyte distribution in plasma and urine of the aglomerular teleost, *Lophius Americanus*, J. Gen. Physiol., (Baltimore) 39 (1956) S. 349 - 359.

- GINN, H. E., W. O. SMITH, J. F. HAMMARSTEN, D. SNYDER: Renal tubular secretion of magnesium in dogs.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., (N. Y.) 101 (1959) S. 691 - 692.
- GOLDBERG, M., D. K. MC CURDY, E. L. FOLTZ, L. W. BLUEMLE:
Effects of ethacrynic acid on renal diluting and concentrating mechanisms: Evidence for site of action in the loop of Henle. J. Clin. Invest. 43 (1964) S. 201 - 216.
- GUSSIN, R. Z., E. J. CAFRUNY: Effects of ethacrynic acid on renal uptake of mercury. J. Pharmacol. Exper. Therap., (Baltimore) 149 (1965) 1 - 6.
- HÄNZE, S.: Untersuchungen zur Wirkung verschiedener Diuretika auf die renale Magnesium- und Calcium-Ausscheidung.
Klin. Wschr. 38 (1960) S. 1168.
- " : Der Magnesiumstoffwechsel - Physiologie und Klinik.
Stuttgart (1962) S. 10 - 15 und S. 60 - 62.
- HEATON, F. W.: Determination of magnesium by the titan yellow and ammonium phosphate methods. J. Clin. Path., (London) 13 (1960) S. 358 - 360.
- HEIDLAND, A., K. KLÜTSCH, F. SUZUKI: Nierenhämodynamik, Wasser- und Elektrolyt-Ausscheidung nach 4-Chlor-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranilsäure. Arzneimittel-Forschung, (Aulendorf) 14 (1964) S. 713 - 716.
- HERKEN, H., V. NEUHOPF, G. SENFT: Biosynthese eines pteridin-haltigen Nucleotides in der Niere nach Applikation von Triamteren. Klin. Wschr. 17 (1965) S. 960 - 961.
- ", G. SENFT: 2-,4-,7-Triamino-6-phenylpteridin als Aldosteron-antagonist. Klin. Wschr. 39 (1961) S. 1205 - 1206.
- HILLS, A. G., D. W. PARSON, G. D. WEBSTER, O. ROSENTHAL, H. CONOVER: Influence of the renal excretion of sodium chloroide upon the renal excretion of magnesium and other ions by human subjects. J. Clin. Endocr., (Springfield) 19,2 (1959) S. 1193 - 1211.
- HODGKINSON, A., F. W. HEATON: The effect of food ingestion on urinary excretion of calcium and magnesium.
Clin. Chim. Acta. 11 (1965) S. 354.

- HOLZGREVE, H., A. FRICK, G. RUMRICH, M. WIEDERHOLT, K. J. ULLRICH:
Wirkungsweise von Diuretica auf den transtubularen Transport
von Natriumchlorid. 3. Symposion der Gesellschaft für
Nephrologie. Berlin (1964) S. 147 - 154.
- HOOK, J. B., H. E. WILLIAMSON: Effect of furosemide on renal
medullary sodium gradient. Proc. Soc. Exper. Biol. Med.,
(N. Y.) 118 (1965) S. 372 - 374.
- " , H. E. WILLIAMSON: Influence of probenacide and alteration
in acidbase balance of saluretic activity of furosemide.
J. Pharmacol. Exper. Therap., (Baltimore) 149 (1965)
S. 404 - 408.
- JABIR, F. K., S. D. ROBERTS und R. A. WOMERSLEY: Studies
on the renal excretion of magnesium. Clin. Sci. (London)
16 (1957) S. 121 - 124.
- JAHNECKE, J., H. KONIETZKO, F. KRÜCK: Klinische Pharmakologie
des Furosemid im aktiven Versuch. Verh. Dtsch. Ges. inn.
Med. 70 (1964) S. 1001 - 1004.
- KAYSER, D.: Klinische Erfahrungen mit einem neuen oral wirk-
samen Diureticum (Aethacrynsäure). Arzneimittel-Forschung,
(Aulendorf) 14 (1964) S. 949 - 953.
- KNIPPERS, R., U. HEHL: Die renale Ausscheidung von Magnesium,
Calcium und Kalium nach Erhöhen der Magnesium-Konzentra-
tion im Plasma des Hundes. Zschr. exper. Med. 139 (1965)
S. 156 - 165.
- KMORON, R., E. J. CAFRUNY: Ethacrynic acid: Diuretic property
coupeled to reaction with sulphhydryl groups of renal cells.
Science 143 (1964) S. 133 - 134.
- KRÜCK, F., R. HILD: Untersuchungen über die Wirkung von
2,4,7-Triamino-6-Phenylpteridin am Menschen.
Klin. Wschr. 39 (1961) S. 1300 - 1301.
- LASSEN, J. B., O. E. NIELSEN: Investigation into the diuretic
effect and elimination of triamterene. Acta pharmac. tox.,
(K'hvn) 20 (1963) S. 309 - 316.

- LIDDLE, W.: Spezifische und unspezifische Inhibition der mineralocorticoid activity. *Metabolism*, (Baltimore) 10 (1961) S. 1021 - 1030.
- MAC GAFFEY, K., L. A. ZOTTE JR., J. H. SNYDER, E. W. MOORE, H. JICK: Ethacrynic acid: A drug which abolishes the concentrating ability of the kidney. *Proc. Soc. Exper. Med.*, (N. Y.) 116 S. 11 - 16.
- MENDEL, L. B., S. R. BENEDICT: The paths of excretion for inorganic compounds. - IV. The excretion of magnesium. *Amer. J. Physiol.* 25 (1909) S. 1 - 22.
- MORRISON, R. S., D. JOHNSON, S. SEBESTYEN: Sites of action of two antagonists of aldosterone. *Clin. Res.* 10 (1962) S. 253
- MUDGE, G. H., J. FOULKS, A. GILMAN: Renal secretion of potassium in the dog during cellular dehydration. *Amer. J. Physiol.* 161 (1950) S. 159 - 166.
- MÜLLER, P., E. SCHAUB: Experimentelle und klinische Untersuchungen mit Ethacrynsäure, einem chemisch neuartigen Diureticum. *Klin. Wschr.* 42,2 (1964) S. 959.
- MURDAUGH, H. V., R. ROBINSON: Magnesium excretion in the dog studied by stop-flow analysis. *Amer. J. Physiol.* 198 (1960) S. 571 - 574.
- MUSCHAWECK, R., P. HAJDU: Die saluretische Wirksamkeit der Chlor-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranilsäure. *Arzneimittel-Forschung*, (Aulendorf) 14 (1964) S. 44 - 47.
- NAGEL, W., W. KARGER: Die Wirkung von 4-Chloro-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranilsäure auf ionenaktive Membranen. *Pflügers Arch. Physiol.* 281 (1964) S. 63.
- NASH, H. L., A. E. FITZ, W. R. KIRKENDALL, J. M. KIOSCHOS: Cardiorenal hemodynamic effects of ethacrynic acid. *Amer. Heart J.* 71 (1966) S. 153 - 165.

- NIELSEN, O. E., J. B. LASSEN: Triamterene activity investigated by the stop-flow technique and in vitro studies on carbonic anhydrase. *Acta. pharmac. tox.*, (K'hvn.) 20 (1963) S. 351 - 356.
- PENATI, M. R., G. SALA: Studio sperimentale sull'effetto diuretico del triamterene. *Gazz. Med. Ital.* 122 (1963)
- SAMITY, A. H. E., J. L. BROWN, D. L. GLOBUS, R. H. KESSLER: Interrelation between renal transport system of magnesium and calcium. *Amer. J. Physiol.* 198 (1960) S. 598 - 601.
- SCHIRMEISTER, I., H. WILLMANN: Über die Harnsäure- und andere Clearances nach intravenöser Gabe von Furosemid beim Menschen. *Klin. Wschr.* 42,2 (1964) S. 623 - 628.
- SIMONSEN, D. G., L. M. WESTOVER, M. WERTMANN: The determination of serum magnesium by the molybdivandate methode for phosphate. *J. Biol. Chem.*, (Baltimore) 169 (1947) S. 39 - 47.
- SUKI, W., F. C. RECTOR JR., D. W. SELDIN: The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in dog. *J. Clin. Invest.* 44 (1965) S. 1458 - 1469.
- SUZUKI, P., K. KLÜTSCH, A. HEIDLAND: Stop-flow-Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Furosemid. *Klin. Wschr.* 42 (1964) S. 569 - 571.
- SZCZEPAŃSKI, L., H. BERBEĆ, M. WISNIEWSKA: Wpływ acetazolamidu i benzydrolflumentiasydu na wydalenie z moczem magnezu i wapnia. *Polski. tygodn. lek.* 20 (1965) S. 911 - 912.
- ULLRICH, K. J., K. H. JARAUSCH: Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und Harnverdünnung. *Pflügers Arch. Physiol.* 262 (1956) S. 537 - 550.
- VORBURGER, G.: Die akute Wirkung des Diureticums Furosemid auf das Glomerulumfiltrat, die renale Hämodynamik, die Wasser-, Natrium-, Chlorid- und Kalium-Ausscheidung und der Sauerstoffverbrauch der Niere. *Klin. Wschr.* 42,2 (1964) S. 833 - 839.

- VOSTÁL, J., O. KÜCHEL, V. PACOVSKY: Tubuläre Sekretion von Magnesium beim Menschen. Klin. Wschr. 41,1, (1963) S. 537 - 540.
- WIEBELHAUS, V. D., J. WEINSTOCK, A. R. MAASS, F. T. BRENNAN: The diuretic and natruretic activity of triamterene and several related pteridines in the rat. J. Pharmacol. Exper. Therap., (Baltimore) 149 (1965) S. 397 - 403.
- ", J. WEINSTOCK, F. T. BRENNAN, G. SOSNOWSKI, T. J. LARSEN: A potent, non-steroid orally active antagonist of Aldosterone. Fed. Proc., (Washington) 20 (1961) S. 409.
- WOMERSLEY, R. A.: Studies on the renal excretion of magnesium and other electrolytes. Clin. Sci., (London) 15 (1956) S. 465 - 471.

An dieser Stelle möchte ich mich bei Privatdozent Dr. S. Hänze für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit und für seine stets freundliche Unterstützung bei der Durchführung derselben bedanken.

Weiterhin möchte ich Fräulein W. Becker meinen Dank aussagen für die hilfreichen Hinweise und Anleitungen während der Durchführung der Versuche.

Herrn Professor Dr. Dr. S. Koller und seinem Assistenten, Herrn Dr. Lange, danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

VIII. LEBENS LAUF

Am 29. September 1941 bin ich als Sohn des Apothekers Walter Seyberth und seiner Ehefrau Bärbel, geborene Nusser, als drittes von sieben Kindern in Wiesbaden geboren.

Im Herbst 1947 kam ich in Wiesbaden in die Grundschule. Im Gymnasium wählte ich in der Oberstufe den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig. Meine Reifeprüfung legte ich an der Gutenberg-Schule im März 1962 ab.

Im gleichen Frühjahr schrieb ich mich an der Mainzer Johannes Gutenberg-Universität für das medizinische Studium ein. Nach dem zweiten Semester bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung.

Nachdem ich gleich im Anschluß des fünften Semesters die ärztliche Vorprüfung abgelegt hatte, studierte ich für ein Semester an der Freien Universität Berlin.

Zum zweiten klinischen Semester immatrikulierte ich mich wieder an der Mainzer Universität. Ich beabsichtige, nach meinem sechsten klinischen Semester im Herbst 1967 die ärztliche Prüfung abzulegen.

